

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191730 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.24

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)

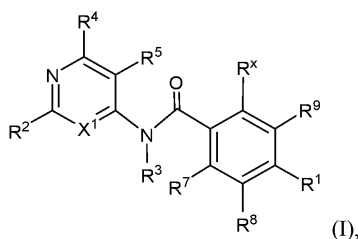
(54) ИНГИБИТОРЫ KIF18A

(31) 62/783,061
(32) 2018.12.20
(33) US
(86) PCT/US2019/068169
(87) WO 2020/132648 2020.06.25
(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Тамайо Нурия А., Банерджи Абхисек,
Браун Джейс Александер, Фрон
Майкл Дж., Чэнь Цзянь Джеффри, Ли
Кэсюэ, Лю Циниань, Лоу Джонатан
Данте, Ма Ву, Петтус Липин Х.,
Уолтон Мэри Кэтрин, Минатти Ана
Елена, Борбо Мэттью Пол, Джия Лэй
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение формулы (I)



которое определено в данном документе, и его синтетические промежуточные соединения, которые способны к модулированию активности белка KIF18A, тем самым влияя на процессы клеточного цикла и клеточной пролиферации с целью лечения рака и связанных с раком заболеваний. Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, включающие соединения и способы для лечения болезненных состояний, связанных с активностью KIF18A.

A1

202191730

202191730

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569179EA/022

ИНГИБИТОРЫ KIF18A

[0001] Настоящее изобретение относится к области фармацевтических средств и, более конкретно, направленно на соединения и композиции, применимые для модулирования активности KIF18A, и к путям применения и способам для управления клеточной пролиферацией и для лечения рака.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих человечество и основную причину смертей по всему миру. В попытке найти эффективные средство лечения или излечения для одного или нескольких из многих различных видов рака, в течение последней пары десятилетий, многочисленные группы вложили огромное количество времени, усилий и финансовых ресурсов. Однако, на сегодняшний день, что касается доступных средств лечения и видов терапии рака, лишь немногие предлагают сколько-нибудь значительную степень успеха.

[0003] Рак часто характеризуется нерегулируемой клеточной пролиферацией. Повреждение одного или нескольких генов, ответственных за клеточные пути, которые контролируют ход пролиферации на протяжении клеточного цикла и цикла centrosомы, может обуславливать утрату нормальной регуляции клеточной пролиферации. Такие разрегулированные гены могут кодировать многие супрессоры опухоли или онкогенные белки, которые участвуют в каскаде событий, приводящих к беспрепятственному ходу клеточного цикла и клеточной пролиферации. Идентифицировали многие киназные и кинезиновые белки, которые играют ключевые роли в клеточном цикле, и митотической регуляции, и течении нормальных делящихся клеток и раковых клеток.

[0004] Кинезины представляют собой молекулярные моторы, которые играют важные роли в клеточном делении и транспорте внутриклеточных везикул и органелл. Митотический кинезин играет роли в нескольких аспектах сборки веретена, хромосомного расщепления, разделения centrosом и движущей силы (рассмотрено в O. Rath and F. Kozielski, *Nature Review Cancer*, 12:527-39, 2012). Кинезины человека распределены в 14 подсемейств на основе гомологии последовательностей в пределах так называемого “моторного домена”, АТФазная активность данных доменов управляет однонаправленным движением вдоль микротрубочек (MT). Немоторный домен таких белков ответственен за прикрепление груза; “груз” может включать любое из ряда разных мембранных органелл, общих систем передачи сигнала и хромосом. Кинезины используют энергию гидролиза АТФ для перемещения груза вдоль поляризованных микротрубочек. Таким образом, кинезины часто называют направленными в отношении “положительного конца” или “отрицательного конца” моторы.

[0005] Ген *KIF18A* принадлежит к подсемейству кинезин-8 и представляет собой направленный в отношении положительного конца мотор. Полагают, что KIF18A влияет на движущую силу в области положительного конца кинетохорных микротрубочек для

контроля корректной расстановки хромосом и натяжения веретена. Истощение KIF18A у человека приводит к более длинным веретенам, повышенной степени колебания хромосомы при метафазе и активации контрольной точки митотической сборки веретена в клетках рака шейки матки HeLa (MI Mayr et al, *Current Biology* 17, 488-98, 2007). KIF18A, как оказалось, является пригодной мишенью для лечения рака. KIF18A сверхэкспрессируется при многих типах видов рака, в том числе без ограничения при видах рака толстой кишки, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, головы, шеи, шейки матки и яичника. Дополнительно, генетическая делеция или нокдаун или ингибирование KIF18A влияет на устройство митотического веретена в раковых клеточных линиях. В частности, было обнаружено, что ингибирование KIF18A индуцирует остановку митотических клеток, известную уязвимость, которая может способствовать гибели клеток при митозе посредством апоптоза, митотической катастрофы, или летальности, обусловленной многополярностью, или гибели после проскальзывания митоза в интерфазе. Соответственно, существует большой интерес поиска ингибиторов белков KIF18A.

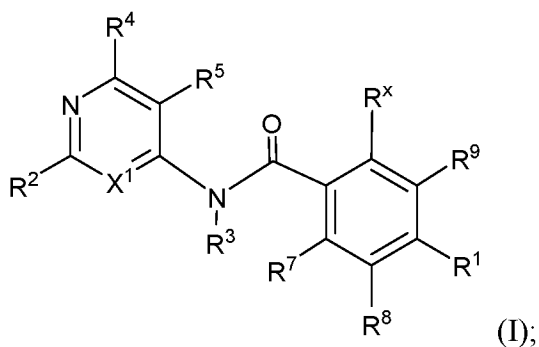
[0006] Таким образом, ингибирование АТФазной активности KIF18A является многообещающим подходом для разработки новых противораковых средств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение предусматривает новый класс соединений, применимых для модулирования активности белка KIF18A отдельно или в связанном комплексе с микротрубочками для лечения опосредованных KIF18A состояний и/или заболеваний, в том числе рака, воспаления или цилиопатологий.

[0008] Соединения, предусмотренные настоящим изобретением, обладают основанной на МТ модулирующей KIF18A активностью и, в частности, ингибирующей KIF18A активностью. С этой целью, настоящее изобретение также предусматривает применение таких соединений, а также их фармацевтически приемлемых солей при получении и изготовлении фармацевтической композиции или лекарственного препарата для терапевтического, профилактического, острого или хронического лечения опосредованных KIF18A заболеваний и расстройств, в том числе без ограничения рака. Таким образом соединения по настоящему изобретению применимы при изготовлении противораковых лекарственных препаратов. Настоящее изобретение также предусматривает способы получения соединений формулы I, а также промежуточные соединения, применимые в таких способах.

[0009] В варианте осуществления 1 настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I). Соединение формулы I:



или его любую фармацевтически приемлемую соль, где

X¹ представляет собой N или -CR⁶;

R¹ представляет собой -CN или группу -Z-R¹², где Z представляет собой -C₀₋₄алк-, -NR¹¹-, -NR¹¹SO₂-,

-SO₂NR¹¹-, -NR¹¹-S(=O)(=NH), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, C₀₋₄алк-O-, -(C=O)-, -(C=O)NR¹¹-,

-C=N(OH)- или -NR¹¹(C=O); или

группа -Z-R¹² представляет собой -N=S(=O)-(R¹²)₂, где два R¹² в паре в качестве альтернативы могут быть объединены с атомом серы, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5- или 6-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S;

R² представляет собой галоген или группу -Y-R¹³, где Y представляет собой -C₀₋₄алк-, -N(C₀₋₁алк)-C₀₋₄алк-,

-C(=O)NR^aR^a(C₁₋₄алк), -O-C₀₋₄алк-, S, S=O, S(=O)₂, -SO₂NR¹³ или -S(=O)(=NH)-;

R³ представляет собой H, C₁₋₄алк или C₁₋₄галогеналк;

R⁴ представляет собой H, галоген, R^{4a} или R^{4b};

R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

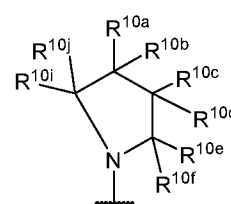
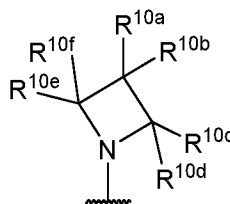
R⁶ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк, C₁₋₄галогеналк, -O-C₁₋₈алк или -O-R^{6a}; где R^{6a} представляет собой насыщенное или частично насыщенное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S;

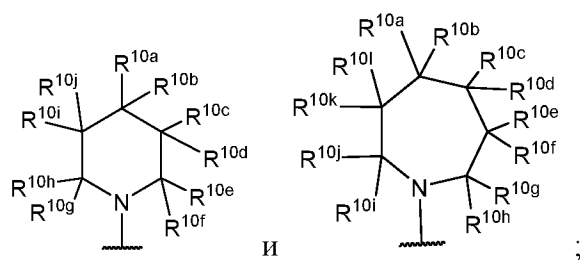
R⁷ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

R⁸ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк, C₁₋₄галогеналк, -OH, -O-R^{8a} или -O-R^{8b};

R⁹ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

R^x выбран из группы, состоящей из





каждый из R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой H, галоген, R^{10k} или R^{10l} ;

или в качестве альтернативы каждая из пары R^{10a} и R^{10b} , пары R^{10c} и R^{10d} , пары R^{10e} и R^{10f} , пары R^{10g} и R^{10h} или пары R^{10i} и R^{10j} может быть независимо объединена с атомом углерода, присоединенным к каждой из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5-, 6-членного моноциклического спиро-кольца с кольцом R^x ; где указанное

3-, 4-, 5-, 6-членное моноциклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из O и S, и дополнительно где указанное 3-, 4-, 5-, 6-членное моноциклическое кольцо, замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк, CN, $-NR^aR^a$ или оксо;

R^{11} представляет собой H, R^{11a} или R^{11b} ;

R^{12} представляет собой H, R^{12a} или R^{12b} ;

R^{13} представляет собой R^{13a} или R^{13b} ;

в каждом случае R^{4a} , R^{8a} , R^{10k} , R^{11a} , R^{12a} и R^{13a} независимо выбраны из группы, состоящей из насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк, CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$,

$-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC_{2-6}$ алк NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ алк OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ алк NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ алк OR^a ,

$-C_{1-6}$ алк NR^aR^a , $-C_{1-6}$ алк OR^a , $-C_{1-6}$ алк $N(R^a)C(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ алк $OC(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ алк $C(=O)NR^aR^a$,

$-C_{1-6}$ алк $C(=O)OR^a$, R^{14} и оксо;

в каждом случае R^{4b} , R^{8b} , R^{10l} , R^{11b} , R^{12b} и R^{13b} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алк, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк или CN;

в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического кольца, содержащего 0, 1,

2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из атомов O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₆алк, C₁₋₄галогеналк, -OR^a,

-OC₁₋₄галогеналк, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a,

-OC₂₋₆алкNR^aR^a, -OC₂₋₆алкOR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b,

-N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a,

-NR^aC₂₋₆алкNR^aR^a, -NR^aC₂₋₆алкOR^a, -C₁₋₆алкNR^aR^a, -C₁₋₆алкOR^a, -C₁₋₆алкN(R^a)C(=O)R^b,

-C₁₋₆алкOC(=O)R^b, -C₁₋₆алкC(=O)NR^aR^a, -C₁₋₆алкC(=O)OR^a и оксо;

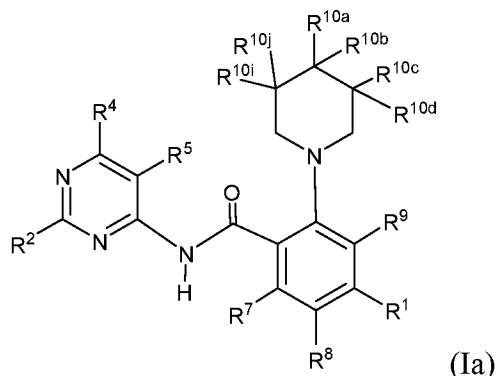
в каждом случае R^a независимо представляет собой H или R^b; и

в каждом случае R^b независимо представляет собой C₁₋₆алк, фенил или бензил, где C₁₋₆алк является замещенным 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена,

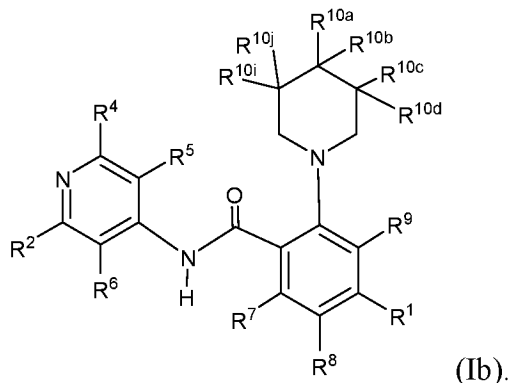
-OH, -OC₁₋₄алк, -NH₂, -NHC₁₋₄алк, -OC(=O)C₁₋₄алк или -N(C₁₋₄алк)C₁₋₄алк; и фенил или бензил являются замещенными 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₄алк, C₁₋₃галогеналк,

-OH, -OC₁₋₄алк, -NH₂, -NHC₁₋₄алк, -OC(=O)C₁₋₄алк или -N(C₁₋₄алк)C₁₋₄алк.

[0010] В варианте осуществления 2 настоящее изобретение предусматривает соединения, где X¹ представляет собой N; характеризующееся формулой (Ia):



[0011] В варианте осуществления 3 настоящее изобретение предусматривает соединения, где X¹ представляет собой -CR⁶; характеризующееся формулой (Ib):



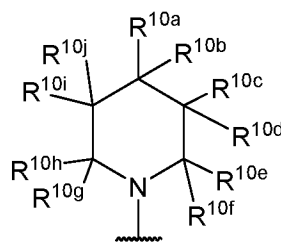
[0012] В варианте осуществления 4 настоящее изобретение предусматривает

соединения, где R^3 представляет собой Н или метил. Предпочтительно, R^3 представляет собой Н.

[0013] В варианте осуществления 5 настоящее изобретение предусматривает соединения, где каждый из R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой Н, галоген, C_{1-6} алк или C_{1-4} галогеналк; и каждый из R^{10a} и R^{10b} в паре объединен с атомом углерода, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного 3-, 4- или 5-членного моноциклического спиро-кольца с кольцом R^x ; где указанное кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из О и S.

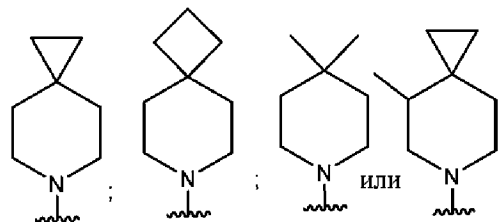
[0014] В варианте осуществления 6 настоящее изобретение предусматривает соединения, где каждый R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой Н, метил или этил; и каждый из R^{10a} и R^{10b} в паре объединен с атомом углерода, присоединенным к каждому из них, с образованием циклопропильного, циклобутильного или цикlopентильного спиро-кольца с кольцом R^x .

[0015] В варианте осуществления 7 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-6 или их фармацевтически

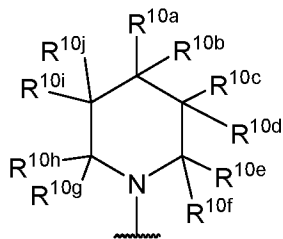


приемлемые соли, где группа

выбрана из:

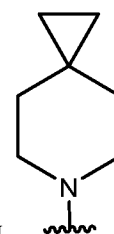


[0016] В варианте осуществления 8 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-7 или их фармацевтически



приемлемые соли, где группа

представляет собой



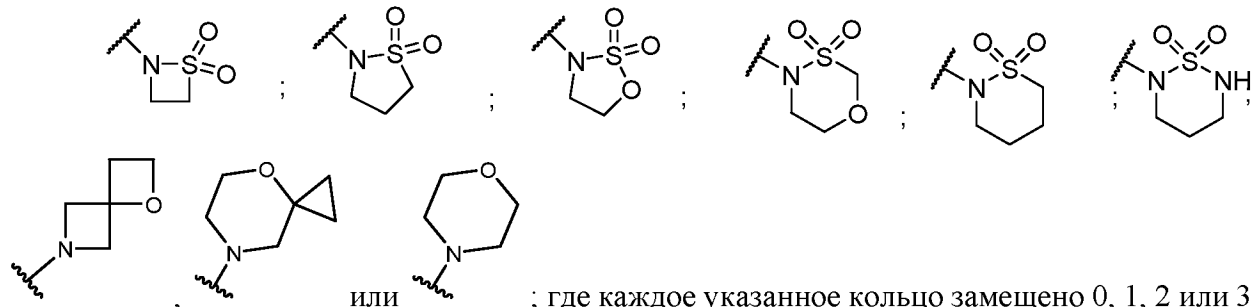
[0017] В варианте осуществления 9 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-8 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой $-CN$ или группу $-Z-R^{12}$, где Z представляет собой связь,

$-NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-S(=O)(=NH)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)NH-$ или

$-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$; и R^{12} выбран из:

(a) H;

(b) циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, оксиранила, оксетанила, тетрагидрофуранила, азетидинила, имидазолила, морфолинила, пирролидинила, пиперазинила,



, или ; где каждое указанное кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из, где каждое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 из OH, F, метила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, NH_2 , CN и оксо; или

(c) C_{1-6} алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 из OH, F, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

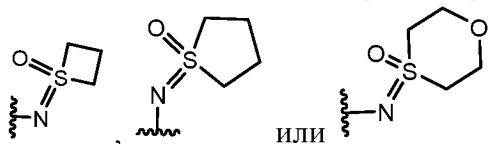
[0018] В варианте осуществления 10 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-9 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой $-\text{CN}$ или группу $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, где Z отсутствует, представляет собой $-\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$; и

(a) R^{12} представляет собой H;

(b) R^{12} представляет собой оксетанил, циклопропил; или

(c) R^{12} представляет собой C_{1-6} алк, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами OH.

[0019] В варианте осуществления 11 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-10 или их фармацевтически приемлемые соли, где группа $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ представляет собой $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})-(\text{R}^{12})_2$, где два R^{12} в паре в качестве альтернативы могут быть объединены с атомом серы, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5- или 6-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S; которое выбрано из:



[0020] В варианте осуществления 12 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-11 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой группу $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, где Z представляет собой $-\text{NHSO}_2-$ или

-SO₂NH-; и R¹² представляет собой оксетанил, циклопропил, или R¹² представляет собой C₁₋₆алк, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами OH.

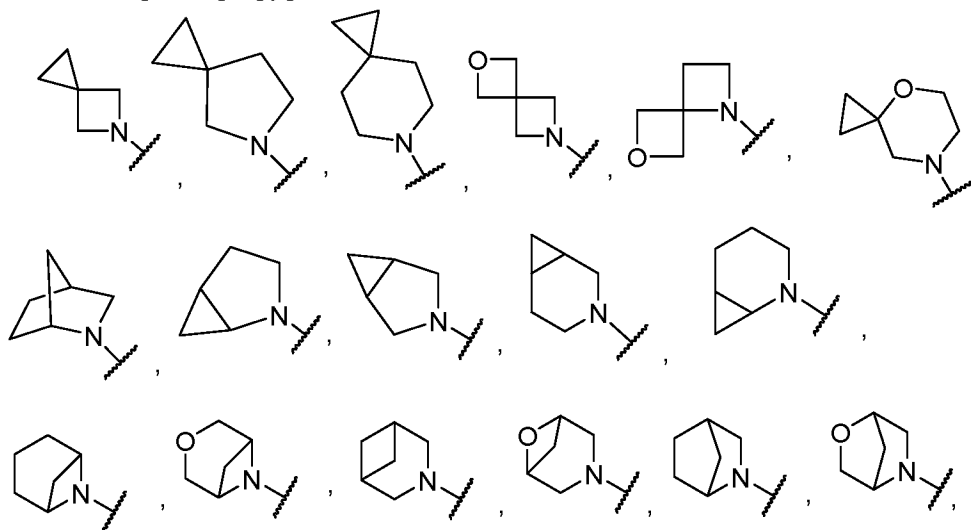
[0021] В варианте осуществления 13 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-12 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой группу $-Z-R^{12}$, где Z представляет собой $-NHSO_2-$, и R^{12} представляет собой $-CH_2-CH_2-OH$.

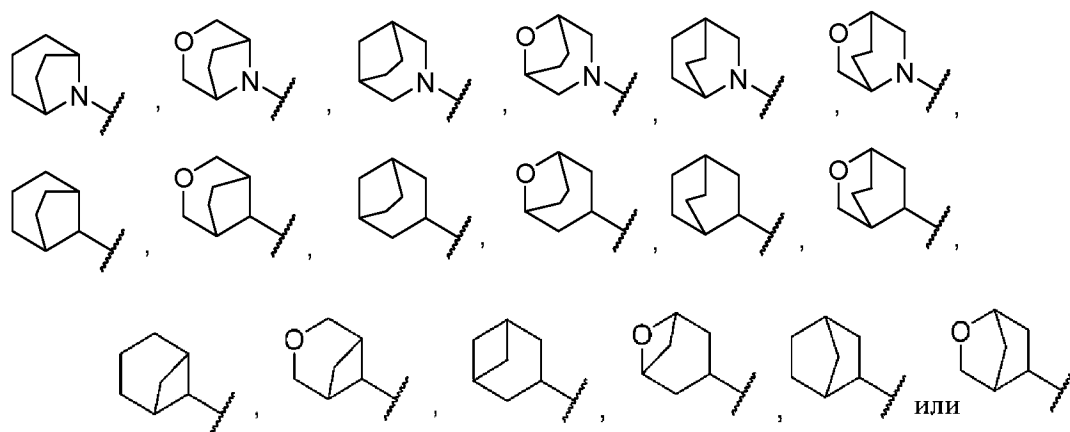
[0022] В варианте осуществления 14 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-13 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 представляет собой галоген или группу $-Y-R^{13}$, где Y представляет собой связь, $-NH-$, $-NH-(CH_2)_{0-4}-$ или $-O-(CH_2)_{0-4}-$; и R^{13} представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-OH$, $-OC_{1-4}$ галогеналк, CN, R^{14} и оксо; или

R¹³ представляет собой C₁₋₆алк, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, -OH, -OC₁₋₄галогеналк или CN.

[0023] В варианте осуществления 15 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-14 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 представляет собой насыщенное 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, где каждое указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 атома N и 0 или 1 атом O, и где каждое указанное кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, -ОН, -ОС $_{1-4}$ галогеналк, CN, R^{14} и оксо.

[0024] В варианте осуществления 16 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-15 или их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 представляет собой (a) галоген; (b) группу $-Y-R^{13}$, где Y представляет собой связь; и R^{13} представляет собой морфолинил, пиперидинил, азетидинил, пирролидинил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, пиперазинил, тетрагидрофуранил,





; где

каждое указанное кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN и оксо; или (с) группу -Y-R¹³, где Y представляет собой NH, -O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)-(CH₂)- или



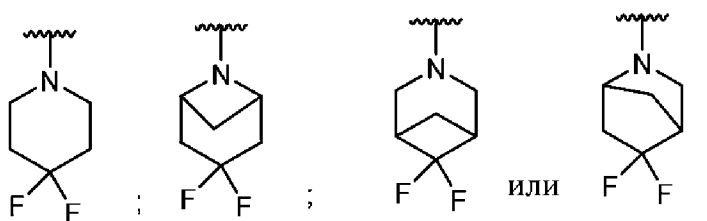
R¹³ представляет собой C₁₋₆алк, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF₃, -OH или CN.

[0025] В варианте осуществления 17 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-16 или их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой морфолинил или пиперидинил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF₃, -OH, -OCHF₂, CN или оксо

[0026] В варианте осуществления 18 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-17 или их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой морфолинил, замещенный 1, 2 или 3 метильными группами.

[0027] В варианте осуществления 19 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантом осуществления 1-18 или их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой пиперидинил, замещенный 1, 2 или 3 группами фтора.

[0028] В варианте осуществления 20 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-19 или их фармацевтически приемлемые соли, где R² представляет собой



[0029] В варианте осуществления 21 настоящее изобретение предусматривает

соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-20 или их фармацевтически приемлемые соли, где Z представляет собой связь, -NH-,

-NHSO₂-, -SO₂NH-, -N=S(=O)<(R^a)₂ (где каждый R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, метила или изопропила), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -(C=O)-, - (C=O)NH- или -NH(C=O)-.

[0030] В варианте осуществления 22 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-21 или их фармацевтически приемлемые соли, где R¹² выбран из (a) H; (b) C₁₋₆алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, -OH, -OCH₃ или циклопропила; или (c) насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₆алк, C₁₋₄галогеналк, -C₁₋₆алкОН, -ОН, -OCH₃, -NH₂ или оксо.

[0031] В варианте осуществления 23 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-22 или их фармацевтически приемлемые соли, где R¹² выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила или 1,3,4-оксатиазинанила.

[0032] В варианте осуществления 24 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-23 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁴ выбран из (a) H; (b) C₁₋₆алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 группами ОН; или (c) циклопропила.

[0033] В варианте осуществления 25 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-24 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁴ представляет собой метил.

[0034] В варианте осуществления 26 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-25 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁵ представляет собой H.

[0035] В варианте осуществления 27 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-26 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁶ представляет собой H или F.

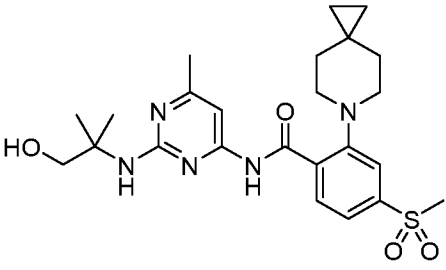
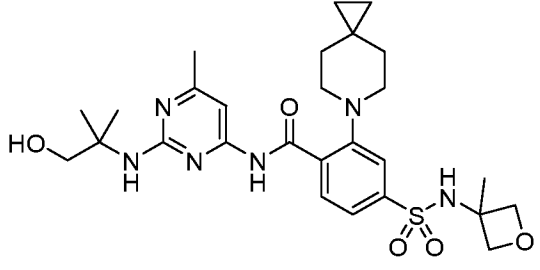
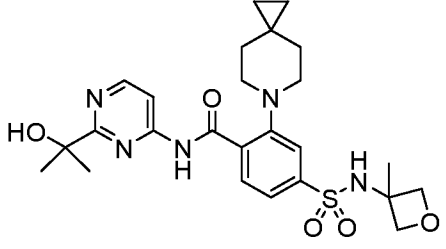
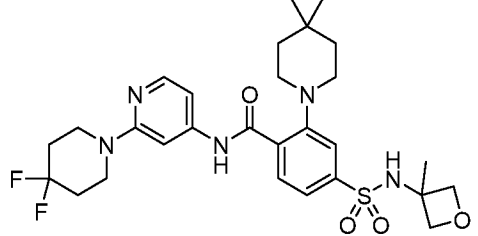
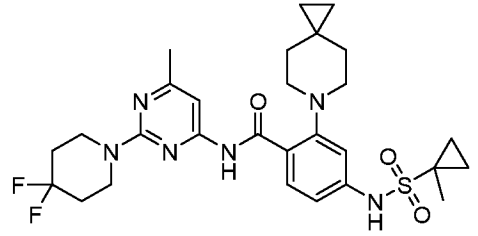
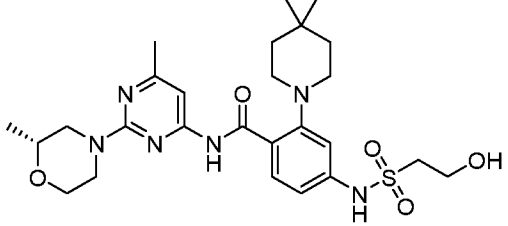
[0036] В варианте осуществления 28 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-27 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁷ представляет собой H или F.

[0037] В варианте осуществления 29 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-28 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁸ представляет собой H.

[0038] В варианте осуществления 30 настоящее изобретение предусматривает соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-29 или их фармацевтически приемлемые соли, где R⁹ представляет собой H.

[0039] В варианте осуществления 31 настоящее изобретение предусматривает

соединение или его фармацевтически приемлемые соли, выбранное из:

№ прим.	Химическая структура	Название
1		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
1-7		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
2		<i>N</i> -(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
2-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
3		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида

		ил)бензамида
4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
5-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
5-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
6-7		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
7		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
8-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида

8-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
10-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
10-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
12		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
13-1		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
13-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида

14		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
15		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
16-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
16-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
17		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
18-1		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>R</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамида

18-2		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>S</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамида
20		(<i>N</i> ¹ -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефаламида
21		4-(Азетидин-3-илсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида
22		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида

или его любой фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В подварианте осуществления 31a настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0041] В подварианте осуществления 31b настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0042] В подварианте осуществления 31c настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или фармацевтически приемлемую соль.

[0043] В подварианте осуществления 31d настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-

2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0044] В подварианте осуществления 31e настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0045] В подварианте осуществления 31f настоящее изобретение предусматривает (*R*)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-*N*-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0046] В подварианте осуществления 31g настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0047] В подварианте осуществления 31h настоящее изобретение предусматривает (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0048] В подварианте осуществления 31i настоящее изобретение предусматривает (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0049] В подварианте осуществления 31j настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или фармацевтически приемлемую соль.

[0050] В подварианте осуществления 31k настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0051] В подварианте осуществления 31l настоящее изобретение предусматривает (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0052] В подварианте осуществления 31m настоящее изобретение предусматривает (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0053] В подварианте осуществления 31n настоящее изобретение предусматривает (*R*)-*N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0054] В подварианте осуществления 31o настоящее изобретение предусматривает

(*S*)-*N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0055] В подварианте осуществления 31р настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0056] В подварианте осуществления 31q настоящее изобретение предусматривает (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0057] В подварианте осуществления 31г настоящее изобретение предусматривает (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0058] В подварианте осуществления 31s настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0059] В подварианте осуществления 31t настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0060] В подварианте осуществления 31u настоящее изобретение предусматривает (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0061] В подварианте осуществления 31v настоящее изобретение предусматривает (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0062] В подварианте осуществления 31w настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(*N*-(2-гидроксиэтил)сульфамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0063] В подварианте осуществления 31x настоящее изобретение предусматривает 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*R*-циклопропилсульфонимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0064] В подварианте осуществления 31y настоящее изобретение предусматривает 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*S*-циклопропилсульфонимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-

пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0065] В подварианте осуществления 31z настоящее изобретение предусматривает (*N*¹-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефталамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0066] В подварианте осуществления 31aa настоящее изобретение предусматривает 4-(азетидин-3-илсульфонил)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0067] В подварианте осуществления 31ab настоящее изобретение предусматривает *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0068] В варианте осуществления 32 настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемые соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[0069] В варианте осуществления 33 настоящее изобретение предусматривает способ лечения состояния, которое можно лечить с помощью ингибиторов KIF18a, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с вариантами осуществления 1-31 или композиции в соответствии с вариантом осуществления 31.

[0070] В варианте осуществления 34 настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 33, где указанное состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из (а) солидной опухоли или опухоли гематологического происхождения, выбранной из рака, представляющего собой рак мочевого пузыря, эндометрия, плоскоклеточный рак легкого, рак молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, желчного пузыря, головного мозга, головы и шеи, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, (b) гематопозитической опухоли лимфатической линии дифференцировки, выбранной из лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, (с) гематопозитической опухоли миелоидной линии дифференцировки, выбранной из острого и хронического типов миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза, (d) опухоли мезенхимального происхождения, выбранной из фибросаркомы и рабдомиосаркомы, (е) опухоли центральной и периферической нервной системы, выбранной из астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы, или (f) меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, фоликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши.

[0071] В подварианте осуществления 34a настоящее изобретение предусматривает

способ по варианту осуществления 33, где указанное состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, рака предстательной железы, рака шейки матки, рака молочной железы, рака толстой кишки, саркомы или лейкоза. См.: Zhang C. et. al., “Kif18A is involved in human breast carcinogenesis”, *Carcinogenesis*, 2010 Sep;31(9):1676-84. doi: 10.1093/carcin/bgq134. Электронная публикация 1 июля 2010 г. См. также: (1) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121621-KIF18A/pathology>; (2) Nagahara, M. et. al., “Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression”, *Int. J. Cancer*: 129, 2543-2552 (2011) VC 2011 UIC; и (3) Yu, Y. et. al., “The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression - Potential Biomarkers and Molecular Targets for Cancer Therapy”, *Cancer* 2010;116:5150-60. VC 2010, Американское онкологическое общество. В подварианте осуществления 34b настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 33, где указанное состояние представляет собой любой из видов рака, указанных в вариантах осуществления (a), (b), (c), (d), (e) или (f).

[0072] В варианте осуществления 35 настоящее изобретение предусматривает способ уменьшения размера солидной опухоли у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или композиции в соответствии с вариантом осуществления 32.

[0073] В варианте осуществления 36 настоящее изобретение предусматривает способ лечения расстройства клеточной пролиферация у субъекта, при этом предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или композиции в соответствии с вариантом осуществления 32.

[0074] В варианте осуществления 37 настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования KIF18A в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением или его фармацевтически приемлемыми солями в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или композицией в соответствии с вариантом осуществления 32.

[0075] В варианте осуществления 38 настоящее изобретение предусматривает применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 32 при получении лекарственного препарата для лечения состояния, которое можно лечить с помощью ингибиторов KIF18a.

[0076] В варианте осуществления 39 настоящее изобретение предусматривает применение по варианту осуществления 38, где состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из (a) солидной опухоли или опухоли гематологического происхождения, выбранной из рака, представляющего собой рак мочевого пузыря, эндометрия, плоскоклеточный рак легкого, рак молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, желчного пузыря, головного мозга, головы и шеи, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной

железы, предстательной железы и кожи, (b) гематопозитической опухоли лимфатической линии дифференцировки, выбранной из лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, (c) гематопозитической опухоли миелоидной линии дифференцировки, выбранной из острого и хронического типов миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза, (d) опухоли мезенхимального происхождения, выбранной из фибросаркомы и рабдомиосаркомы, (e) опухоли центральной и периферической нервной системы, выбранной из астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы, или (f) меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши.

[0077] В подварианте осуществления 39a настоящее изобретение предусматривает применение по варианту осуществления 33, где указанное состояние представляет собой любой из видов рака, указанных в вариантах осуществления (a), (b), (c), (d), (e) или (f).

[0078] В варианте осуществления 40 настоящее изобретение предусматривает применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 32 при получении лекарственного препарата для уменьшения размера солидной опухоли у субъекта.

[0079] В варианте осуществления 41 настоящее изобретение предусматривает применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 32 при получении лекарственного препарата для лечения расстройства клеточной пролиферации у субъекта.

[0080] В варианте осуществления 42 настоящее изобретение предусматривает применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 32 при получении лекарственного препарата для ингибирования KIF18A в клетке.

[0081] В варианте осуществления 43 настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы (I), которая описана в данном документе.

[0082] В варианте осуществления 44 настоящее изобретение предусматривает промежуточное соединение, применяемое в способе получения соединения формулы (I), которая описана в данном документе.

[0083] Следует понимать, что подразумевают, что указанная выше ссылка на любой вариант осуществления включает все возможные его подварианты осуществления. Например, ссылка на вариант осуществления 31 включает ссылку на подварианты осуществления 31a-31ab.

[0084] Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, где один или несколько атомов

замещены атомами с тем же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, которые преобладают в природе.

[0085] Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по настоящему изобретению, включают без ограничения изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{38}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

[0086] Определенные изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включен радиоактивный изотоп, являются применимыми в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их обнаружения.

[0087] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может предоставлять определенные терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инаktivации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозе, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

[0088] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом.

[0089] Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых примерах и вариантах получения, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

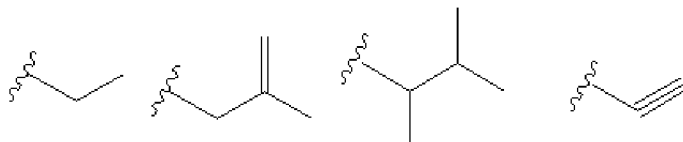
[0090] Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

[0091] Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения, проиллюстрированные в примерах ниже, и их фармацевтически приемлемые соли, комплексы, сольваты, полиморфы, стереоизомеры, метаболиты, пролекарства и их другие производные.

[0092] Если не указано иное, то следующие определения применяют по отношению к терминам, встречающимся в описании и формуле изобретения.

[0093] “ $\text{C}_{\alpha-\beta}\text{алк}$ ” означает алкильную группу, содержащую наименьшее α и наибольшее β количество атомов углерода в разветвленном или линейном взаимном расположении или любой комбинации из трех, где α и β представляют собой целые числа. Алкильная группа, описанная в данном разделе, также может содержать одну или две двойных или тройных связи. Обозначение $\text{C}_0\text{алк}$ обозначает прямую связь. Примеры C_1 -

алкил включают без ограничения следующие:



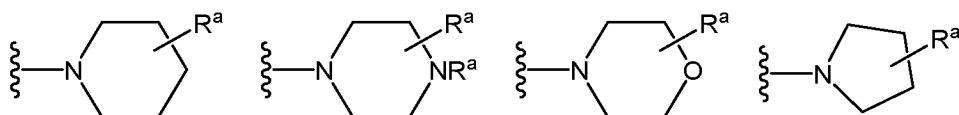
[0094] "Бензо-группа", отдельно или в комбинации, означает двухвалентный радикал $C_6H_4=$, одним из представлений которого является $-CH=CH-CH=CH-$, который при вицинальном присоединении к другому кольцу образует бензолоподобное кольцо, например тетрагидронафтилен, индол и т. п.

[0095] Термины "оксо" и "тиоксо" представляют собой соответственно группу $=O$ (как в карбониле) и $=S$ (как тиокарбониле).

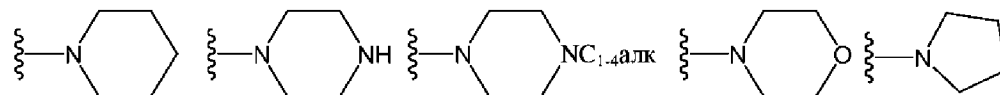
[0096] "Гало" или "галоген" означает атом галогена, выбранный из F, Cl, Br и I.

[0097] " $C_{\alpha-\beta}$ галогеналк" означает алк-группу, которая описана выше, где любое количество, по меньшей мере один, из атомов водорода, присоединенное к алк-цепи, замещено атомами F, Cl, Br или I.

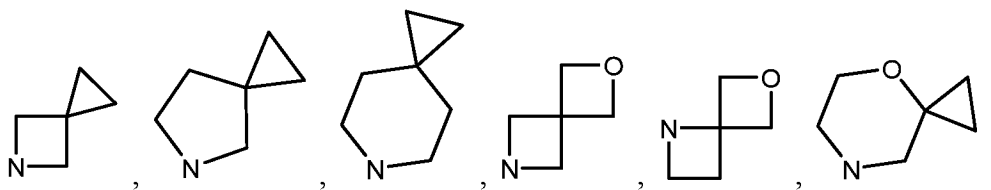
[0098] Группа $N(R^a)R^a$ и т. п. предусматривает заместители, где две группы R^a вместе образуют кольцо, необязательно включающее атом N, O или S атом, и предусматривает группы, такие как:



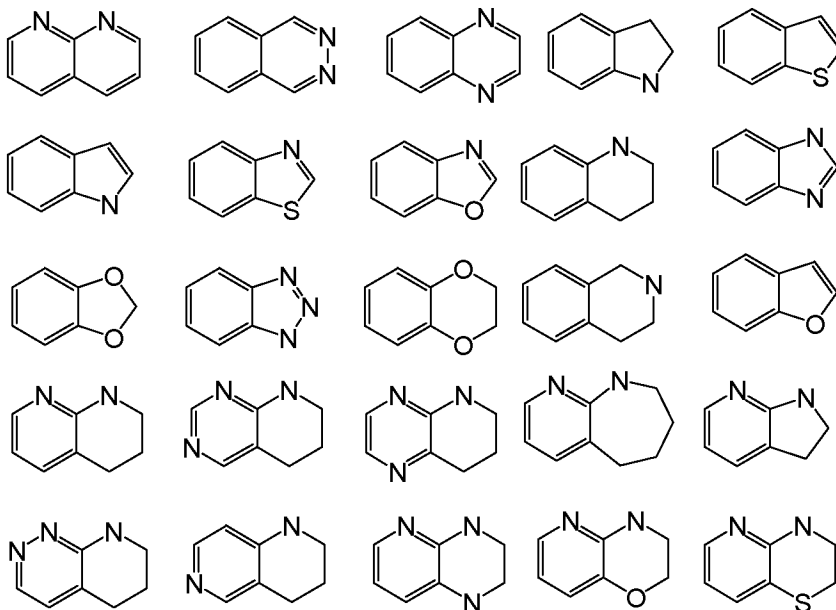
[0099] Группа $N(C_{\alpha-\beta}алк) C_{\alpha-\beta}алк$, где α и β являются такими, которые определены выше, предусматривает заместители, где две группы $C_{\alpha-\beta}алк$ вместе образуют кольцо, необязательно включающее атом N, O или S, и предусматривает группы, такие как:



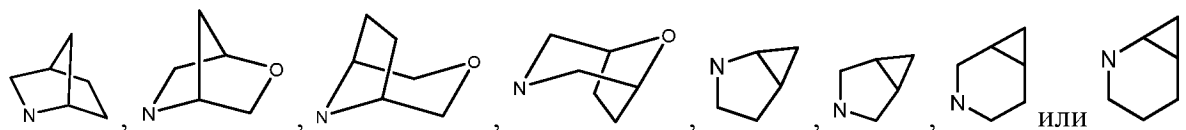
[0100] "Бициклическое кольцо" означает группу, которая предусматривает два соединенных кольца. Бициклическое кольцо может быть карбоциклическим (все из кольцевых атомов представляют собой атомы углерода) или гетероциклическим (кольцевые атомы состоят, например, из 1, 2 или 3 гетероатомов, таких как N, O или S, в дополнение к атомам углерода). Два кольца оба могут быть алифатическими (например, декалин и норборнан), или могут быть ароматическими (например, нафталин), или комбинацией алифатического и ароматического (например, тетралин). Бициклические кольца включают (а) спироциклические соединения, где два кольца имеют общий только один атом, спиро-атом, которым обычно является четвертичный углерод. Примеры спироциклического соединения включают без ограничения:



[0101] (b) Сочлененные бициклические соединения, где два кольца имеют два общих смежных атома. Другими словами, кольца имеют одну общую ковалентную связь, т. е. атомы в голове моста являются непосредственно соединенными (например, α -туйен и декалин). Примеры сочлененных бициклических колец включают без ограничения:

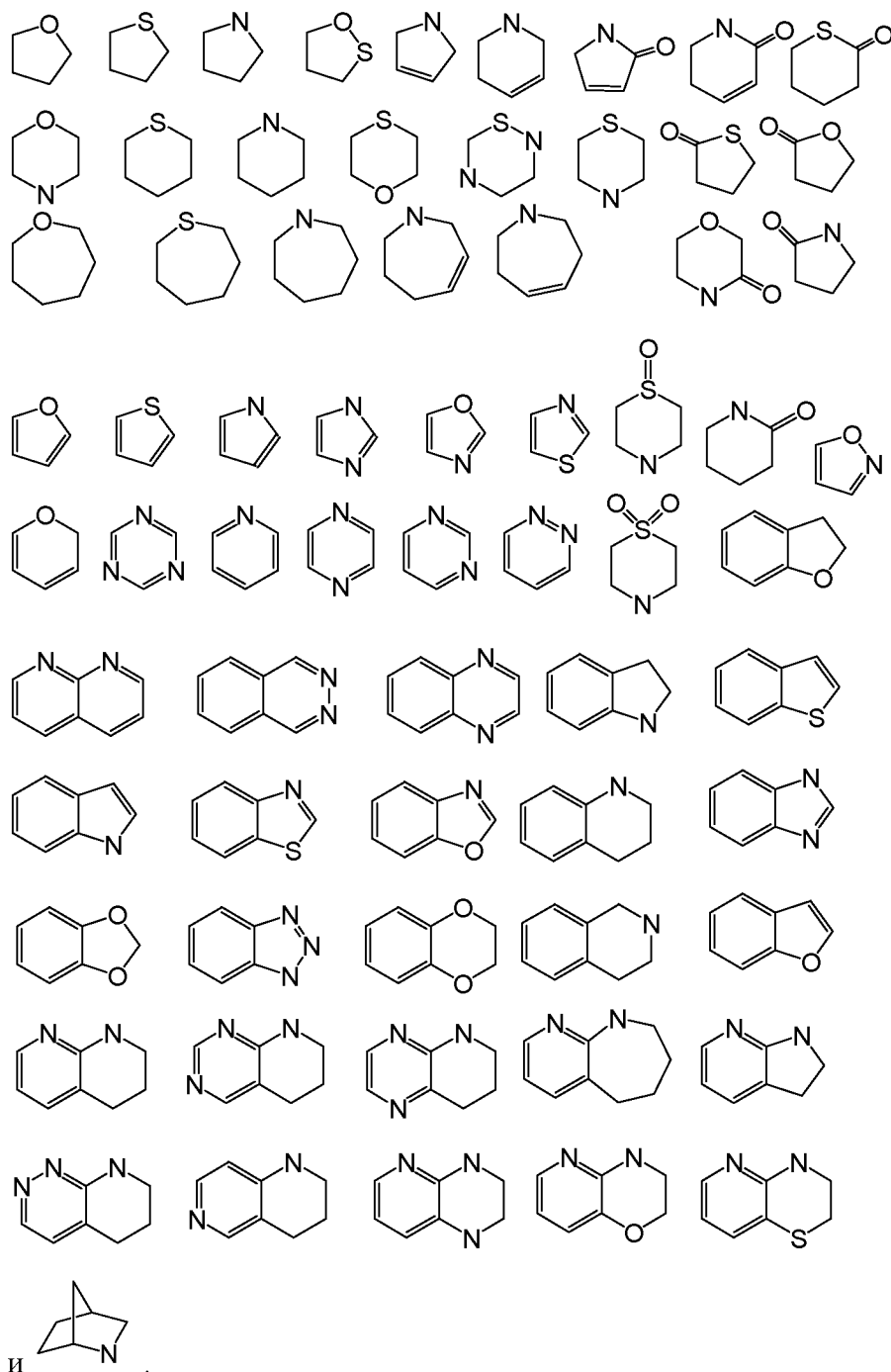


[0102] ; и (c) мостиковые бициклические соединения, где два кольца имеют три или более общих атомов, разделяя два мостиковых атома мостом, содержащим по меньшей мере один атом. Например, норборнан, также известный как бицикло[2.2.1]гептан, можно рассматривать как пару циклопентановых колец, каждое из которых имеет общих три из пяти атомов углерода. Примеры мостиковых бициклических колец включают без ограничения:



[0103] “Карбоцикл” или “карбоциклический” означает кольцо, содержащее само по себе или в комбинации с другими терминами, представляет собой, если не указано иное, циклическую версию “С _{α} -валк”. Примеры карбоцикла включают цикlopентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил, циклобутилен, циклогексилен и т. п.

[0104] “Гетероцикл” или “гетероциклический” означает кольцо, содержащее по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один другой атом, выбранный из атомов N, O и S. Примеры гетероциклов, которые можно встретить в формуле изобретения, включают без ограничения следующие:



[0105] "Фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную традиционными средствами, и является широко известной специалистам в данной области. "Фармакологически приемлемые соли" включают основные соли неорганических и органических кислот, в том числе без ограничения хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, fumarовой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, салициловой кислоты, бензойной кислоты, фенилуксусной кислоты, миндальной кислоты и т. п. В тех случаях, когда соединения по настоящему изобретению включают кислотную функциональную группу, такую как карбокси-группа, тогда подходящие фармацевтически приемлемые катионные пары для

карбокси-группы являются широко известными специалистам в данной области и включают щелочные, щелочноземельные, аммонийные катионы, катионы четвертичного аммония и т. п. В отношении дополнительных примеров "фармакологически приемлемых солей" см. ниже и Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

[0106] "Насыщенный, частично-насыщенный или ненасыщенный" предусматривает заместители, насыщенные атомами водорода, заместители, полностью ненасыщенные атомами водорода, и заместители, частично насыщенные атомами водорода.

[0107] "Уходящая группа", в целом, относится к группам, легко замещаемым нуклеофилом, таким как нуклеофил, представляющий собой амин, тиол или спирт. Такие уходящие группы широко известны в уровне техники. Примеры таких уходящих групп включают без ограничения, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксibenзотриазол, галогениды, трифлаты, тозилаты и т. п. При необходимости в данном документе указаны предпочтительные уходящие группы.

[0108] "Защитная группа", в целом, относится к группам, широко известным в уровне техники, которые применяют для предотвращения нежелательных реакций, таких как нуклеофильные, электрофильные, окисление, восстановление и т. п., выбранных реакционноспособных групп, таких как карбокси-, amino-, гидрокси-, меркаптогруппа и т. п. При необходимости в данном документе указаны предпочтительные защитные группы. Примеры amino защитных групп включают без ограничения аралкил, замещенный аралкил, циклоалкенилалкил и замещенный циклоалкенилалкил, аллил, замещенный аллил, ацил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, силил и т. п. Примеры аралкила включают без ограничения бензил, орто-метилбензил, тритил и бензгидрил, который может быть необязательно замещен галогеном, алкилом, алкокси-, гидрокси-, нитро-, ациламиногруппой, ацилом и т. п., и соли, такие как соли фосфония и аммония. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, инданил, антраценил, 9-(9-фенилфлуоренил), фенантренил, дуренил и т. п. Примеры циклоалкенилалкильных или замещенных циклоалкиленилалкильных радикалов, предпочтительно с 6-10 атомами углерода, включают без ограничения циклогексенилметил и т. п. Подходящие ацильные, алкоксикарбонильные и аралкоксикарбонильные группы включают бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изо-бутоксикарбонил, бензоил, замещенный бензоил, бутирил, ацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталоил и т. п. Можно использовать смесь защитных групп для защиты одной и той же аминогруппы, как, например, первичная аминогруппа может быть защищена как аралкильной группой, так и аралкоксикарбонильной группой. Amino защитные группы также могут образовывать гетероциклическое кольцо с атомом азота, к которому они присоединены, например 1,2-бис(метилен)бензол, фталиимидил, сукцинимидил, малеимидил и т. п., и где такие гетероциклические группы дополнительно могут включать примыкающие арильные и циклоалкильные кольца. Кроме того, гетероциклические группы могут быть моно-, ди- или три-замещенными, как, например, нитрофталиимидил. Amino группы также могут быть защищены от нежелательных реакций, таких как окисление, путем образования соли

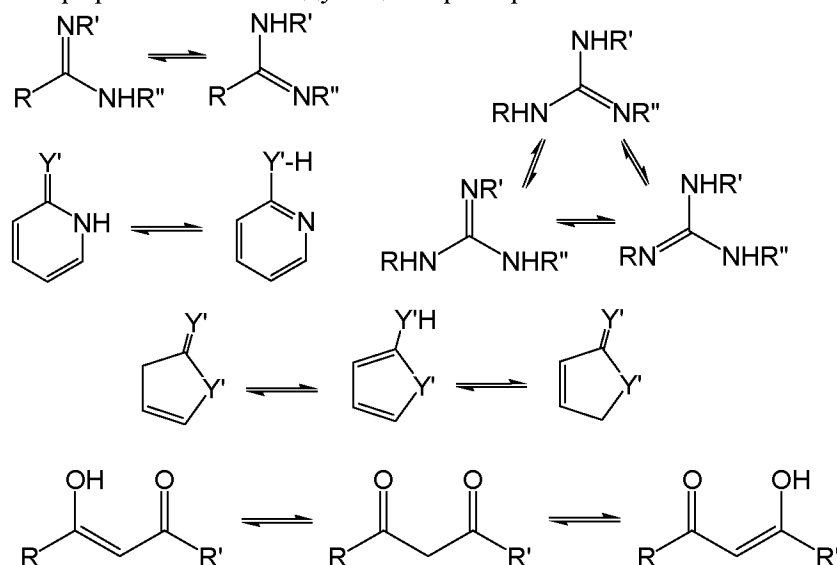
присоединения, такой как гидрохлорид, толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота и т. п. Множество амино защитных групп также подходят для защиты карбокси-, гидрокси- и меркаптогрупп. Например, аралкильные группы. Алкильные группы также являются подходящими группами для защиты гидрокси- и меркаптогрупп, как, например, трет-бутил.

[0109] Силильные защитные группы представляют собой атомы кремния, необязательно замещенные одним или несколькими алкильными, арильными и аралкильными группами. Подходящие силильные защитные группы включают без ограничения триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, диметилфенилсилил, 1,2-бис(диметилсилил)бензол, 1,2-бис(диметилсилил)этан и дифенилметилсилил. Силилирование аминогрупп дает моно- или дисилиламиногруппы. Силилирование аминоспиртовых соединений может дать в результате N, N,O-трисилильное производное. Удаление силильной функциональной группы из силильной эфирной функциональной группы легко достигается обработкой, например реагентом на основе гидроксида металла или фторида аммония, либо в виде отдельной стадии реакции или *in situ* во время реакции со спиртовой группой. Подходящими средствами для силилирования являются, например, триметилсилилхлорид, трет-бутил-диметилсилилхлорид, фенилдиметилсилилхлорид, дифенилметилсилилхлорид или их комбинированные продукты с имидазолом или DMF. Способы силилирования аминов и удаления силильной защитной группы широко известны специалистам в данной области. Способы получения таких аминных производных из соответствующих аминокислот, амидов аминокислот или сложных эфиров аминокислот также широко известны специалистам в области органической химии, в том числе химии аминокислот/сложных эфиров аминокислот или аминоспиртов.

[0110] Защитные группы удаляют в условиях, которые не влияют на оставшуюся часть молекулы. Такие способы широко известны в уровне техники и включают кислотный гидролиз, гидрогенолиз и т. п. Предпочтительный способ включает удаление защитной группы, как, например, удаление бензилоксикарбонильной группы посредством гидрогенолиза с применением палладия на углероде в подходящей системе растворителей, такой как спирт, уксусная кислота и т. п. или их смеси. трет-Бутоксикарбонильная защитная группа может быть удалена с применением неорганической или органической кислоты, такой как HCl или трифторуксусная кислота, в подходящей системе растворителей, такой как диоксан или метиленхлорид. Полученная аминная соль может быть легко нейтрализована с получением свободного амина. Карбокси защитная группа, такая как метил, этил, бензил, трет-бутил, 4-метоксифенилметил и т. п., может быть удалена в условиях гидролиза и гидрогенолиза, широко известных специалистам в данной области.

[0111] Следует отметить, что соединения по настоящему изобретению могут содержать группы, которые могут существовать в таутомерных формах, как, например, циклические и ациклические амидиновые и гуанидиновые группы, замещенные гетероатомом гетероарильные группы ($Y' = O, S, NR$) и т. п., которые

проиллюстрированный в следующих примерах:



[0112] и хотя одна форма названа, описана, отображена и/или заявлена в данном документе, все таутомерные формы предназначены для включения по определению в такие название, описание, отображение и/или пункт формулы изобретения.

[0113] Также настоящим изобретением предполагаются пролекарства соединений по настоящему изобретению. Пролекарство представляет собой активное или неактивное соединение, которое химически модифицируется посредством *in vivo* физиологических действий, таких как гидролиз, метаболизм и т. п., в соединение по настоящему изобретению после введения пролекарства пациенту. Пригодность и методики, применяемые для получения и использования пролекарств, широко известны специалистам в данной области. В отношении общего обсуждения пролекарств, включающих сложные эфиры, см. Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) и Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Примеры замаскированного карбоксилат-аниона включают множество сложных эфиров, таких как алкиловый (например, метиловый, этиловый), циклоалкиловый (например, циклогексиловый), аралкиловый (например, бензиловый, *p*-метоксибензиловый) и алкилкарбонилалкиловый (например, пивалоилоксиметиловый). Амины маскируют как арилкарбонилалкиловые замещенные производные, которые расщепляются эстеразами *in vivo* с высвобождением лекарственного средства и формальдегида (Bungard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Также, лекарственные средства, содержащие кислотную NH-группу, такие как имидазол, имид, индол и т. п., маскируют с помощью N-ацилоксиметильных групп (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы маскируют как сложные эфиры и эфиры. В EP 039051 (Sloan и Little, 11.04.81) раскрыты пролекарства на основе гидроксамовой кислоты с основанием Манниха, их получение и применение.

[0114] Описание и формула изобретения содержат перечень видов с применением выражения “выбранный из . . . и . . .” и “представляет собой . . . или . . .” (иногда называемые группами Маркуша). В тех случаях, когда данное выражение применяют в данной заявке, если не указано иное, тогда это означает включение группы в целом или ее любых

отдельных членов или ее любых подгрупп. Данное выражение применяют только для целей сокращения, и оно не обозначает ограничение каким-либо образом удаления отдельных элементов или подгрупп по мере необходимости.

[0115] ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ВВЕДЕНИЕ ДОЗ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[0116] Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как, например, разбавитель или носитель. Соединения и фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, предусматривают таковые, где соединение может быть введено в эффективном количестве для достижения своего предназначения. Введение соединения описано более подробно ниже.

[0117] Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистами в данной области в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

[0118] Фразы “фармацевтически приемлемый” или “фармакологически приемлемый” относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый” включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, DАТЕМ (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат

натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

[0119] Соединение может присутствовать в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает, например, соли присоединения основания и соли присоединения кислоты.

[0120] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области и включают щелочной, щелочноземельный, аммонийный катионы и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, представляют собой натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

[0121] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокилот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или

изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

[0122] Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены традиционным способом, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

[0123] Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные вещества, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

[0124] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят перорально, то композиция, как правило, находится в форме твердого состава (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа).

[0125] При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от

приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

[0126] При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в форме жидкости или суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения, раскрытого в данном документе. В одном варианте осуществления предусмотрено, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставляться в виде быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

[0127] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, то композиция находится в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие pH, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, как правило, содержит в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе, изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[0128] Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как

лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

[0129] Стерильные инъекционные растворы получают путем дополнения по мере необходимости активных соединений в требуемом количестве в соответствующем растворителе различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[0130] Составы с медленным высвобождением или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения активного соединения в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

[0131] Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена

путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

[0132] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

[0133] Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений и обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед применением.

[0134] Соединения, раскрытые в данном документе также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например в виде умеренно растворимой соли.

[0135] В частности, соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства. Соединение также можно вводить парентерально,

например внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

[0136] Для ветеринарного применения соединение, раскрытое в данном документе, вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.

[0137] В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения расстройства, связанного с KIF18A, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты, предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

[0138] "Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для уменьшения выраженности существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в данном документе. Как правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения, которое приводит к достижению необходимого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KIF18A на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90%.

[0139] Количество вводимого соединения может зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, от возраста, состояния здоровья, пола и веса субъекта, вида одновременного лечения (если оно применяется), тяжести заболевания, характера необходимого эффекта, способа и частоты лечения и решения лечащего врача. Частота введения доз также может зависеть от фармакодинамических эффектов в отношении давления кислорода в артериальной крови. Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

[0140] Термины "рак" и "раковый", при применении в данном документе, относятся к физиологическому состоянию млекопитающих, которое, как правило, характеризуется неконтролируемым клеточным ростом. Примеры видов рака включают без ограничения карциному, лимфому, саркому, бластому и лейкоз. Более конкретно, примеры таких видов рака включают плоскоклеточную карциному, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, карциному толстой кишки и рак головы и шеи, рак яичника и рак эндометрия. При этом термин "рак", используемый в данном документе, не ограничивается любой одной конкретной формой заболевания, полагают, что способы по настоящему изобретению будут, в частности, эффективны в отношении видов рака, которые, как обнаружено, сопровождаются неконтролируемыми уровнями KIF18A или зависят от KIF18A в отношении правильной сегрегации хромосом и выживания у млекопитающего.

[0141] Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение", используемые в данном документе, относятся к терапии, включающей без ограничения радикальную терапию, профилактическую терапию и превентивную терапию. Профилактическое лечение, в целом, заключается либо в полном предупреждении возникновения расстройств, либо в отсрочке начала доклинически очевидной стадии расстройств у индивидуумов.

[0142] Термин "пациент", "субъект" или "млекопитающее", используемый в данном документе, относится к любому "пациенту", "субъекту" или "млекопитающему", в том числе людям, коровам, лошадям, собакам и кошкам. В одном варианте осуществления настоящего изобретения млекопитающее является человеком.

[0143] Термин "содержащий" подразумевается как неограничивающий, включающий указанный(указанные) компонент(компоненты), но не исключающий другие элементы.

[0144] Термин "формула I" включает любые подформулы, такие как (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и т. д.

[0145] СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ KIF18A

[0146] Настоящее изобретение предусматривает соединения с модулирующей KIF18A активностью на основе МТ в целом и ингибирующей активностью в частности. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования активности белка KIF18A у субъекта, при этом способ включает введение

субъекту эффективной величины дозы соединения формул I. По сути соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения расстройств клеточной пролиферации, включающих неконтролируемый клеточный рост, нарушенную регуляцию клеточного цикла, аномалии центросом (структурные и/или числовые, фрагментация). Другие заболевания или расстройства, ассоциированные с накоплением излишних центросом (>2), включают инфекцию, вызванную вирусом папилломы человека (HPV), в том числе ассоциированные с HPV неоплазии. Соединения также применимы для лечения заболеваний, связанных с ресничками, а также абляции популяции гаплоидных зародышевых клеток, которые можно применять в качестве мужского контрацептива.

[0147] Кроме того, соединения по настоящему изобретению применимы, без ограничения, для предупреждения или лечения рака и других опосредованных активностью KIF18A заболеваний или расстройств. Например, соединения по настоящему изобретению будут применимы для лечения различных солидных опухолей и опухолей гематологического происхождения, таких как типы карциномы, в том числе без ограничения рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого (в том числе плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого), пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи (в том числе плоскоклеточная карцинома); гематопозитических опухолей лимфатической линии дифференцировки (в том числе лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта); гематопозитических опухолей миелоидной линии дифференцировки (в том числе острого и хронического типов миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза); опухолей мезенхимального происхождения (в том числе фибросаркомы и рабдомиосаркомы и других видов саркомы, например мягкой ткани и кости); опухолей центральной и периферической нервной системы (в том числе астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы) и других опухолей (в том числе меланомы, семиномы, тератоканциномы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши).

[0148] Соединения по настоящему изобретению также применимы при лечении показаний, связанных с раком, таких как солидные опухоли, виды саркомы (в частности, саркома Юинга и остеосаркома), ретинобластома, рабдомиосаркома, нейробластома, гематопозитические злокачественные новообразования, в том числе лейкоз и лимфома, вызванный опухолью плевральный выпот или перикардальный выпот и злокачественный асцит.

[0149] На основе способности модулировать кинезин, влияющий на ангиогенез, соединения по настоящему изобретению также применимы при лечении и терапии пролиферативных заболеваний. В частности, такие соединения можно применять для лечения воспалительного заболевания, в частности проявлений со стороны опорно-

двигательного аппарата, таких как различные воспалительные ревматоидные заболевания, в частности хронический полиартрит, в том числе ревматоидный артрит, ювенильный артрит или псориазная артропатия; паранеопластического синдрома или индуцированных опухолью воспалительных заболеваний, мутных выделений, коллагеноза, как, например, системной красной волчанки, полимиозита, дерматомиозита, системной склеродермии или смешанного коллагеноза; постинфекционного артрита (когда живой патогенный организм не может быть обнаружен на пораженной части тела или в ней), серонегативного спондилоартрита, такого как анкилозирующий спондилит; васкулит, саркоидоз или артроз; или дополнительно их любых комбинаций.

[0150] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в качестве активных средств для лечения таких болезненных состояний, как артрит, атеросклероз, псориаз, гемангиома, миокардиальный ангиогенез, коронарные и церебральные коллатерали, ишемический ангиогенез конечностей, заживление ран, связанная с *Helicobacter* язвенная болезнь, переломы, лихорадка от кошачьих царапин, покраснение, неоваскулярная глаукома и типы ретинопатии, такие как таковые, ассоциированные с диабетической ретинопатией или дегенерацией желтого пятна. Кроме того, некоторые из таких соединений можно использовать в качестве активных средств для лечения солидных опухолей, злокачественного асцита, гематопозических видов рака и гиперпролиферативных расстройств, таких как гиперплазия щитовидной железы (в частности, болезнь Грейвса) и кисты (такие как гиперваскуляризация стромы яичника, характерная для синдрома поликистоза яичников (синдром Штейна-Левентала)), поскольку такие заболевания требуют пролиферации клеток кровеносных сосудов для роста и/или метастазирования.

[0151] Помимо того, что они применимы для лечения человека, такие соединения применимы для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. Например, животных, включающих лошадей, собак и кошек, можно лечить соединениями, предусмотренными настоящим изобретением.

[0152] КОМБИНАЦИИ

[0153] Хотя соединения по настоящему изобретению можно дозировать или вводить в качестве единственного активного фармацевтического средства, их также можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению или в совокупности с другими средствами. При введении в виде комбинации терапевтические средства могут быть составлены в виде отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно в разные моменты времени, или терапевтические средства могут быть введены в виде единой композиции.

[0154] Фраза "совместная терапия" (или "комбинированная терапия"), при определении применения соединения по настоящему изобретению и другого фармацевтического средства, предназначена для охвата введения каждого средства последовательно в режиме, который обеспечит благоприятные эффекты комбинации

лекарственных средств, и также предполагается, что оно включает совместное введение таких средств по сути одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение таких активных средств, или во множестве отдельных капсул для каждого средства.

[0155] В частности, введение соединений по настоящему изобретению можно сочетать с дополнительными видами терапии, известными специалистам в данной области, при предупреждении или лечении рака, как, например, с лучевой терапией, направленными низкомолекулярными средствами (например, ингибиторами PARP, ингибиторами киназы), терапевтическими антителами (например, голыми и конъюгированными с лекарственным средством), иммунотерапевтическими антителами (ингибиторами контрольных точек, биспецифическими Т-клеточными веществами), с неопластическими или цитотоксическими средствами.

[0156] При составлении в виде фиксированной дозы, в таких комбинированных продуктах соединения по настоящему изобретению используются в допустимых диапазонах доз. Соединения формулы I также можно вводить последовательно с известными противораковыми или цитотоксическими средствами, когда комбинированный состав не подходит. Настоящее изобретение не ограничено последовательностью введения; соединения по настоящему изобретению можно вводить либо до, одновременно с либо после введения известного противоракового или цитотоксического средства.

[0157] Существует большое количество противораковых средств, доступных для коммерческого применения, находящихся на стадии клинической оценки и на стадии доклинической разработки, которые могут быть выбраны для лечения неоплазии с помощью комбинированной лекарственной химиотерапии. Такие средства делятся на несколько основных категорий, такие как подобные антибиотикам средства, алкилирующие и подобные алкилирующим средства, антимиотические средства, направленные низкомолекулярные средства, антиметаболитные средства, гормональные средства, иммунологические средства, антиангиогенные средства, подобные интерферонам средства и категория разнообразных средств.

[0158] В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами, направленными низкомолекулярными средствами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

[0159] Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество

выбрано из группы, состоящей из антимитотических средств, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), касодекс (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и адриамицин, а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе алытреамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевина, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, CasodexTM, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностафин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и

доцетаксел, Nab-паклитаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

[0160] Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винбластин; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; топотекан; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

[0161] При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, абраксан, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиковон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, талазопариб, нирапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспирамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар, ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, ибранс; рибоциклиб, кискали; абемациклиб, верзенио).

[0162] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в

комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

[0163] Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин “брахитерапия” относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или около опухоли или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) может(могут) быть включен(включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

[0164] Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

[0165] Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP0818442, публикации заявки на европейский патент EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO

98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 1999007675, публикации заявки на европейский патент EP1786785, публикации заявки на европейский патент № EP1181017, публикации заявки на патент США № US20090012085, публикации заявки на патент США US5863949, публикации заявки на патент США US5861510 и публикации заявки на европейский патент EP0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

[0166] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCEP, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксифосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НПТ-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпозитин бета, этопозида фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамидин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопротейн человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1a, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропоз-стимулирующий

белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2a, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (^{153}Sm) лексидроном, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод ^{131}I , трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексад, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубидин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин, стимуламер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aetema), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 иммуноген, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитарный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб, тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-иод ^{131}I (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием ^{90}Y (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок P 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбопоэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

[0167] Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004, US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO

99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

[0168] В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает композицию по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся без ограничения полученные *in vitro* синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

[0169] Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (IMC-C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как вектибикс (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например, Tie2/Tek), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

[0170] Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, B-FGF, антагонисты Tek (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрина ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к eph-рецептору и/или антитела к эфрину или

антигенсвязывающие участки (патенты США №№ 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

[0171] Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, ЕРО 770622); пегаптаниб октанатрия (Gilead Sciences, США); альфастатин (BioActa, Великобритания); М-PGA (Celgene, США, US 5712291); иломастат (Arriva, США, US 5892112); эмаксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); TLC ELL-12, (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-D148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); КМ-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070); технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-Е (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Triper, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (Fujisawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Boreau, Дания); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США, и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN), (Lilly, США); CEP 7055, (Cephalon, США, и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе гBPI 21 и BPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN), (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Scripps Clinic and Research Foundation, США); цетуксимаб (INN), (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонский детский госпиталь, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонский детский госпиталь, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонский детский госпиталь, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca,

Великобритания); ваталаниб (pINN), (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn), (Gilead Sciences, США); ксанторизол, (Yonsei University, Южная Корея); генноинженерная вакцина, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, США); SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин, (EntreMed, США); тропонин I, (Гарвардский университет, США); SU 6668 (SUGEN, США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипримод (pINN), (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Eisai, Япония); СУС 381 (Гарвардский университет, США); АЕ 941 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN), (Melmotte, США); ингибиторы HIF-1 альфа (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); А6 (Angstrom, США); KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Великобритания); ЕНТ 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery, Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств, 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс, (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); АВТ 510 (Abbott, США); ААЛ 993 (Novartis, Швейцария); VEGI (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN, США); АВТ 518 (Abbott, США); YH16 (Yantai Rongchang, Китай); S-3APG (Бостонский детский госпиталь, США, и EntreMed, США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США); моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания, и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония); пролекарство комбретастанин А4 (Университет штата Аризона, США); хондроитиназа АС (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия); AGM 1470 (Гарвардский университет, США; Takeda, Япония, и TAP, США); AG 13925 (Agouron, США); тетрамолибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США), CV 247 (Ivy Medical, Великобритания); CKD 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN), (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN), (Genaera, США); RPI 4610 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Pharmacopeia, США); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин

(Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (Beth Israel Hospital, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия), (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, США).

[0172] Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридрибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

[0173] Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают: эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносумаб, анцестим, AMG 102, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

[0174] В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины

(например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субероиланилидгидроаминовая кислота, вориностат, LBH 589, ромидеписин, ACY-1215 и панобиностат), ингибиторы mTog (например, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Aggray 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор PI3K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы IKK, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNTO328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237, AMG 900, AZD-1152), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы PI3K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torc1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб, талазопариб, нирапариб, велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

[0175] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

[0176] В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуопинолон ацетонид, флуоцинонид, флуоокортин бутил, флуоокртолон, флуорометолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазол пропионат, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон,

триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

[0177] Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов АКТ, ингибиторов TOR и иммунных терапевтических препаратов, включая средства, представляющие собой антитела к PD-1, антитела к PDL-1, антитела к CTLA4, антитела к LAG1 и антитела к OX40, агонисты G1TR, клетки CAR-T и разновидности BiTE.

[0178] Ингибиторы EGFR включают без ограничения низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают gefitinib, erlotinib (тарцева) и совсем недавно разработанный lapatinib (тайкерб). См., например, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8 и Paetz J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

[0179] Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO

95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32881, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/31510', опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля, 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35146, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8(12):1599-1625.

[0180] Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, *Br. J. Cancer*

67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 59(8):1935-40 и Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

[0181] Ингибиторы MEK включают без ограничения CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 и PD-325901.

[0182] Ингибиторы PI3K включают без ограничения вортманнин, 17-гидроксивортманниновые аналоги, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в PCT-публикациях №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в PCT-публикации № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в PCT-публикации № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103 гидрохлорид, (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенола гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-N,2-диметил-5-нитробензолсульфоно-гидразид гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидро-имидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от Axon Medchem), GDC-0941 бисмезилат (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от Axon Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4H-пиридо-[1,2-a]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147. Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

[0183] Ингибиторы АКТ включают без ограничения Akt-1-1 (ингибирует Akt1) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12); 1-H-имидазо[4,5-с]пиримидиновые соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифосин (например, мешает мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10(15), 5242-52, 2004); эфир фосфатидилинозитола, липидные аналоги (например, Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97); и трицирибин (TCN или API-2 или NCI

идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9).

[0184] Ингибиторы TOR включают без ограничения ингибиторы, которые включают AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролимус), RAD001 (эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапалоги, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]-рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый ABT578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патенте США № 5118677, патенте США № 5118678, патенте США № 5100883, патенте США № 5151413, патенте США № 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфор-содержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4H-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

[0185] Иммунные терапевтические препараты включают без ограничения средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40. Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al., международная заявка № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых прямо включен посредством ссылки в данном документе. Включают: Yervoy™ (ипилимумаб) или тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумумаб (к CTLA-4). Иммунные терапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

[0186] Агонисты GITR включают без ограничения слитые белки GITR и антитела к GITR (например, бивалентные антитела к GITR), такие как белок слияния GITR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, PCT-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, PCT-публикации № WO 2011/028683, PCT-публикации № WO

2013/039954, РСТ-публикации № WO 2005/007190, РСТ-публикации № WO 2007/133822, РСТ-публикации № WO 2005/055808, РСТ-публикации № WO 99/40196, РСТ-публикации № WO 2001/03720, РСТ-публикации № WO 99/20758, РСТ-публикации № WO 2006/083289, РСТ-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и РСТ-публикации № WO 2011/051726.

[0187] Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят одновременно или раздельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

[0188] Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

[0189] Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе

ACN или MeCN	Ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
cataCXium® A	рац-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-адамантан-1-ил)((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-адамантан-1-ил)(бутил)фосфан
DABSO	Аддукт 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-бис(диоксид серы)
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	<i>N</i> , <i>N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppp	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
экв, или экв., или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
г	граммы
ч.	час
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пириди́ний-3-окси́да гексафторфосфа́т
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
IPA	изопропанол
iPr	изопропил
iPr ₂ NEt или DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KOAc	ацетат калия
LDA	диизопропиламид лития
LC MS, LCMS, LC-MS или	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией

LC/MS	
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
мг	миллиграммы
мин.	минуты
мл	миллилитры
MS	масс-спектры
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
NMP	1-метил-2-пирролидин
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -бутиллитий
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
Phen	1,10-фенантролин
PR, или PG, или защ. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

	метансульфонат
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TEA или Et ₃ N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
T ₃ P	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид
УФ	ультрафиолет
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XtalFluor-M	дифтор(морфолино)сульфония тетрафторборат

[0190] Если не указано иное, то все материалы получены от коммерческих поставщиков и применялись без дополнительной очистки. Все части представлены по весу, а значения температуры представлены в градусах Цельсия, если не указано иное. Все реакции под воздействием микроволнового излучения проводили с помощью Smith Synthesizer™ от Biotage™. Все соединения показали спектры ЯМР, согласующиеся с их структурами. Значения точки плавления определяли на приборе Бучи, и они являются нескорректированными. Масс-спектральные данные определяли с использованием методики ионизации электрораспылением. Все вещества из примеров очищали до > 90% чистоты, как определено с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Если не указано иное, то реакции осуществляли при комнатной температуре.

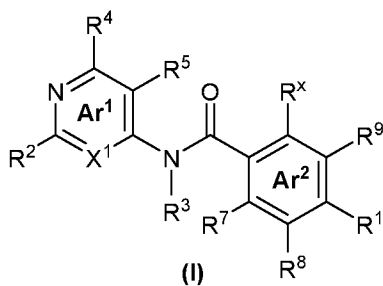
[0191] При синтезе соединений по настоящему изобретению может требоваться использование некоторых уходящих групп. Термин “уходящие группы” (“LG”) как правило относится к группам, которые могут быть замещены нуклеофилом. Такие уходящие группы известны в уровне техники. Примеры уходящих групп включают без ограничения галогениды (например, I, Br, F, Cl), сульфонаты (например, мезилат, тозилат), сульфиды (например, SCH₃), N-гидроксисукцинимид, N-гидроксibenзотриазол и т. п. Примеры нуклеофилов включают без ограничения амины, тиолы, спирты, реактивы Гриньяра, анионные формы (например, алкоксиды, амиды, карбанионы) и т. п.

[0192] Примеры, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Такие примеры предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

[0193] Следует отметить, что, если процент (%) применяют по отношению к жидкости, он представляет собой процент по объему относительно раствора. При применении по отношению к твердому веществу он представляет собой процент относительно композиции твердых веществ. Материалы, полученные от коммерческих поставщиков, как правило, применяли без дополнительной очистки. Реакции,

подразумевающие чувствительные к воздуху или влаге реагенты, как правило, выполняли в атмосфере азота или аргона. Чистоту измеряли с применением системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с УФ-обнаружением при 254 нм и 215 нм (система А: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6×150 мм, 5 мкм, 5-100% CH₃CN в H₂O с 0,1% TFA в течение 15 мин. при 1,5 мл/мин.; система В: Zorbax SB-C8, 4,6×75 мм, 10-90% CH₃CN в H₂O с 0,1% муравьиной кислоты в течение 12 мин. при 1,0 мл/мин.) (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния, США). Хроматографию на силикагеле, как правило, выполняли с предварительно загруженными картриджами с силикагелем (Biotage, Упсала, Швеция или Teledyne-Isco, Линкольн, штат Небраска, США). ¹H ЯМР-спектры записывали на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) (Bruker Corporation, Мэдисон, штат Висконсин, США) или спектрометре Varian (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния, США) 400 МГц при температуре окружающей среды. Все наблюдаемые протоны приведены в частях на миллион (ppm) в слабом поле от тетраметилсилана (TMS) или другого внутреннего эталона в соответствующем указанном растворителе. Данные приведены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, br=широкий, m=мультиплет), константы взаимодействия и число протонов. Масс-спектральные (MS) данные низкого разрешения определяли на Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Калифорния, США) для LC/MS с УФ-обнаружением при 254 нм и 215 нм и в режиме электрораспыления с низким резонансом (ESI).

[0194] Для целей ясности в данном разделе общего синтеза соединения формулы (I), которые определены в кратком описании изобретения, можно схематически изобразить как содержащие кольцо Ar¹ и кольцо Ar² следующим образом:



; где группа -NR³-(C=O)- представляет собой линкер,

кольцо Ar¹ расположено слева от линкера, и кольцо Ar² расположено справа от линкера.

[0195] В целом, соединения формулы (I) можно синтезировать с помощью трех общих стадий, приведенных ниже.

[0196] Стадия 1. Получение соединения, содержащего кольцо Ar¹.

[0197] Стадия 2. Получение соединения, содержащего кольцо Ar².

[0198] Стадия 3. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar¹, и соединения, содержащего кольцо Ar².

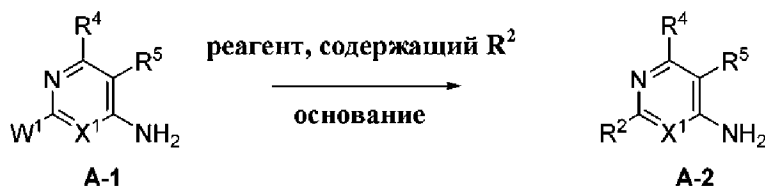
[0199] Общие схемы А-Е, в которых изложены конкретные пути синтеза, и общие схемы, приведенные ниже, предназначены для того, чтобы предоставить руководство для рядовых квалифицированных специалистов в области химического синтеза, которые легко

поймут, что растворитель, концентрация, реагент, защитная группа, порядок стадий синтеза, время, температура и подобное могут быть модифицированы по мере необходимости, при этом все вышеописанное в полной мере находится в пределах квалификации и усмотрения рядовых специалистов в данной области.

СХЕМА А

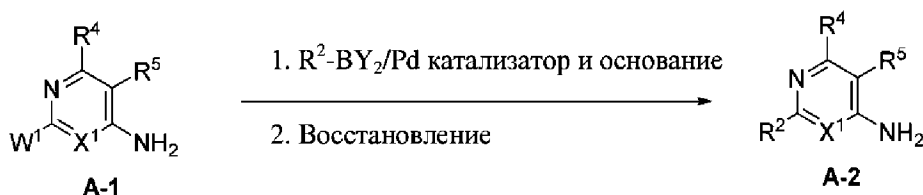
[0200] В соответствии со схемой А в одном варианте осуществления соединение формулы (I), которое раскрыто в данном документе, можно синтезировать следующим образом.

[0201] Стадия 1а. Получение соединения, содержащего кольцо Ar¹:



[0202] Стадия 1а. Получение соединения, содержащего кольцо Ar¹. Соединение А-1, где W¹ представляет собой галоген, например фтор или хлор, можно вводить в реакцию с содержащим группу R² средством в присутствии подходящего основания в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, диоксан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид и т. п., с получением соединения А-2. Соединение А-1 коммерчески доступно, или его может синтезировать специалист в данной области с помощью известных способов. Примеры соединения А-1 включают без ограничения 2-хлорпиримидин-4-амин, 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амин, 2-фтор-6-метилпиримидин-4-амин, 2-хлорпиримидин-4-амин, 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амин, 2-хлор-6-этилпиримидин-4-амин или 2-хлор-6-циклопропилпиримидин-4-амин. Примеры реагентов, содержащих R², включают без ограничения (1) (R)-2-метилморфолин, (2) 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид, (3) 3,3-дифторазетидина гидрохлорид или (4) 3,3,3-трифторпропан-1-ол. Примеры оснований включают без ограничения диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия.

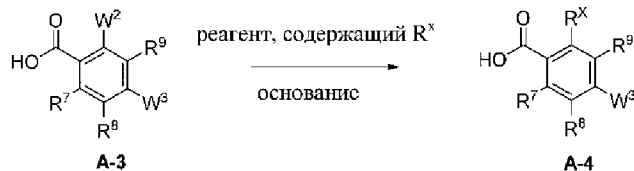
[0203] Стадия 1b. Получение соединения, содержащего кольцо Ar¹:



[0204] В качестве альтернативы, соединение А-1, определенное на стадии 1а, можно превращать в соединение А-2, определенное на стадии 1а, с помощью реакция перекрестного сочетания Сузуки с подходящим органоборановым реагентом, содержащим R² (R²-BY₂, где Y представляет собой органическую функциональную группу), такого как 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан или 2-(4-фторциклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, и подходящих палладиевого катализатора и основания, таких как аддукт PdCl₂(dppf)-DCM и трехосновный фосфат калия. За данной стадией следует восстановление с помощью

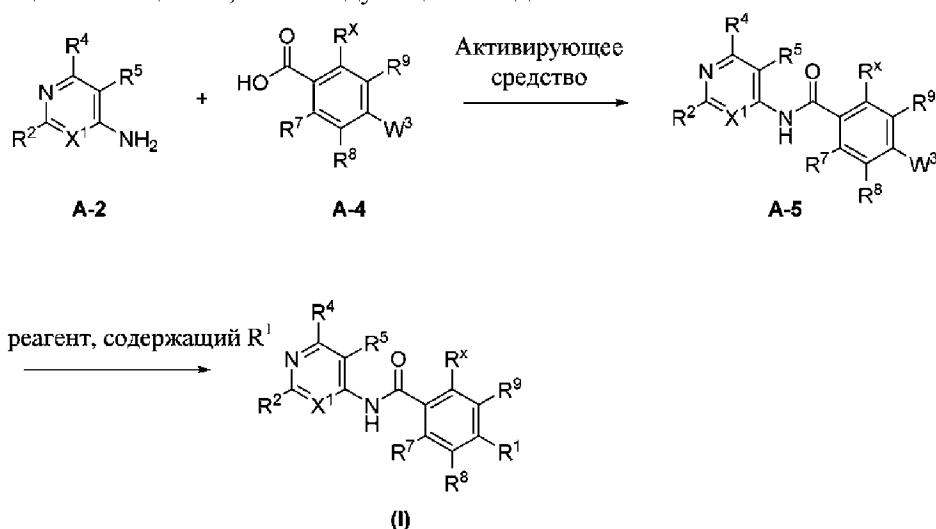
подходящих палладиевого катализатора и источника водорода, таких как Pd/C в присутствии водородного газа, с получением соединения A-2. Данную альтернативную реакцию Сузуки можно применять, когда группа R² соединена с кольцом Ar¹ посредством углерод-углеродной связи.

[0205] Стадия 2a. Получение соединения, содержащего кольцо Ar²:



[0206] На стадии 2a соединение A-3, где каждый из W² и W³ независимо представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод, можно вводить в реакцию с реагентом, содержащим R^x, таким как (1) 6-азаспиро[2.5]октана гидрохлорид, (2) 4,4-диметилпиперидина гидрохлорид, (3) 3,4,4-триметилпиперидина гидрохлорид, (4) 4-метил-6-азаспиро[2.5]октана гидрохлорид или (5) 7-азаспиро[3.5]нонана гидрохлорид, в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид, DMSO и т. п., с получением соединения A-4.

[0207] Стадия 3a. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar¹, с соединением, содержащим кольцо Ar², с последующим введением R¹:



[0208] На стадии 3a соединение A-4, которое получали на стадии 2a, можно вводить в реакцию с активирующим средством, таким как хлорангидрид (COCl)₂ или SOCl₂, в подходящем органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, метиленхлорид и т. п., с получением производного хлорангидрида, которое затем можно вводить в реакцию с соединением A-2 с получением соединения A-5. В качестве альтернативы, соединение A-2 можно непосредственно сочетать с соединением A-4, которое получали на стадии 2a, в подходящем органическом растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид и т. п., в присутствии связующего реагента, такого как N, N'-диизопропилкарбодиимид, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид, бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-

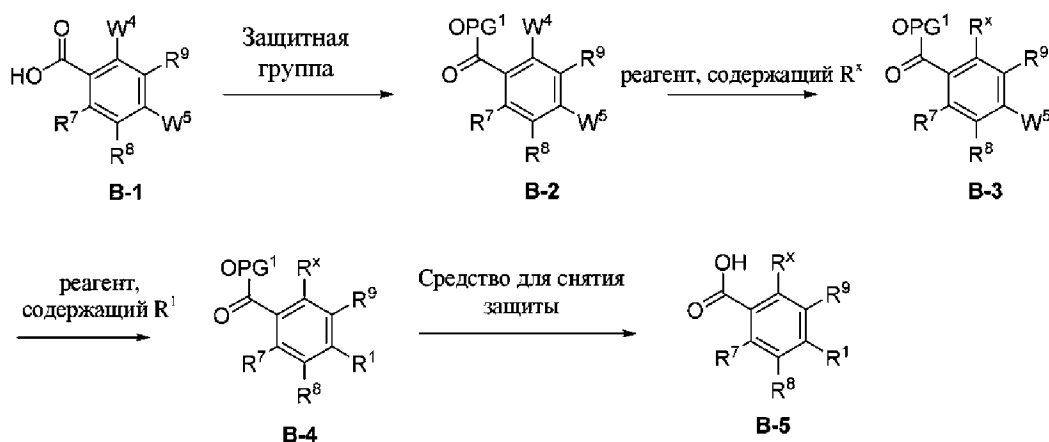
ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, карбонила диимидазол и полифосфоновый ангидрид. Рядовые квалифицированные специалисты в области химического синтеза легко поймут, что можно применять другие связующие средства. Дополнительная манипуляция с галогеновой группой W^3 путем реакций преобразования, таких как катализированное металлом сульфоамидирование, сульфенирование или сульфонилирование, в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF и т. п., в присутствии металлического катализатора и реагента, содержащего R^1 , такого как (1) 1-метилциклопропан-1-сульфонамид, (2) 3-метилоксетан-3-амин, (3) трет-бутил-3-меркаптоазетидин-1-карбоксилат, (4) этил 2-сульфамойлпропаноат, (5) 2-гидроксипропан-1-сульфонамид, (6) 2-гидроксиэтан-1-сульфонамид, (7) этила йодацетат, (8) 2-меркаптопропан-1-ол, (9) 2-меркапто-2-метилпропан-1-ол, (10) 2-аминоэтан-1-ол или (11) циклопропантиол, можно применять для получения соединения (I). Рядовые квалифицированные специалисты в области химического синтеза легко поймут, что реакцию сочетания, такую как показанная на стадии 3a, можно выполнять при различных известных условиях.

СХЕМА В

[0209] Стадия 1a или 1b. Получение соединения, содержащего кольцо Ar^1 : см.

СХЕМУ А выше

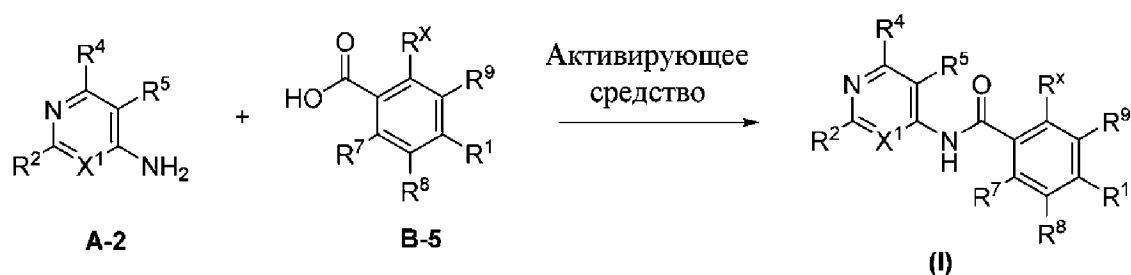
[0210] Стадия 2b. Получение соединения, содержащего кольцо Ar^2 :



[0211] На схеме В представлен альтернативный способ получения соединений формулы (I), которые раскрыты в данном документе. После стадии 1a или стадии 1b, которые описаны для схемы А, группу R^1 , в качестве альтернативы, можно вводить в кольцо Ar^2 на стадии 2b, а не на стадии 3a, как на схеме А. В соответствии со стадией 2b соединение В-1, где каждый из W^4 и W^5 независимо представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод, можно вводить в реакцию с подходящей защитной группой карбоновой кислоты (реагент PG_1), как, например, метилиодидом в присутствии основания, такого как карбонат калия, с получением метилового сложного эфира, или другой подходящей защитной группой для получения другого сложного эфира, такого как бензиловый сложный эфир, в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид и т. п., с получением соединения В-2, где каждый

из W^4 и W^5 определены для соединения В-1. Соединение В-2 затем можно вводить в реакцию с реагентом, содержащим R^x , таким как 6-азаспиро[2.5]октан, в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид, DMSO и т. п., с получением соединения В-3, где W^5 определен для соединения В-1. Соединение В-3 затем можно вводить в реакцию с реагентом, содержащим R^1 , путем реакции преобразования, такой как катализируемое металлом сульфоамидирование, сульфинирование или сульфонилование, в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF и т. п., в присутствии металлического катализатора, такого как йодид меди, $Pd_2(dba)_3$, с получением соединения В-4, которое затем можно дополнительно вводить в реакцию с подходящим средством для снятия защиты с карбоновой кислоты с получением соединения В-5. Подходящие защитные группы карбоновой кислоты и средства для снятия защиты с карбоновой кислоты известны специалистам в данной области, например таковые, рассмотренные в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

[0212] Стадия 3b. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar^1 , с соединением, содержащим кольцо Ar^2 :

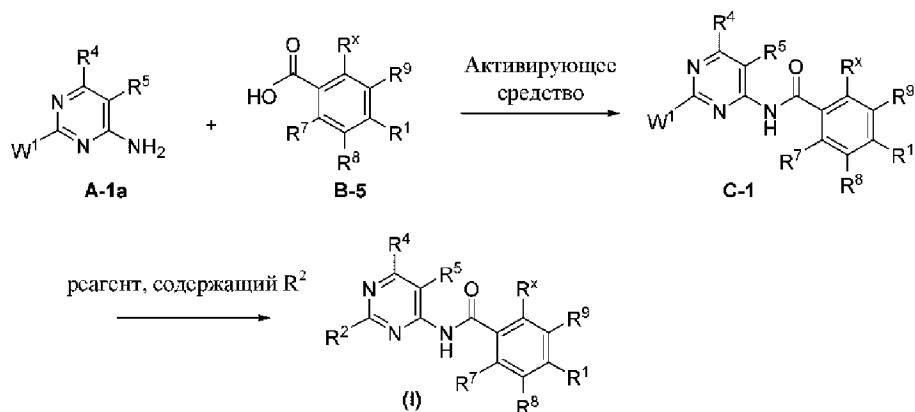


[0213] Стадия 3b подобна реакции сочетания, которая описана выше для стадии 3a.

СХЕМА С

[0214] На схеме С представлен еще другой альтернативный способ получения соединений формулы (I), которые раскрыты в данном документе. В соответствии со схемой С стадию 1a можно выполнять, как описано для схемы А, с последующей стадией 2b, описанной для схемы В.

[0215] Стадия 3c. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar^1 , с соединением, содержащим кольцо Ar^2 :

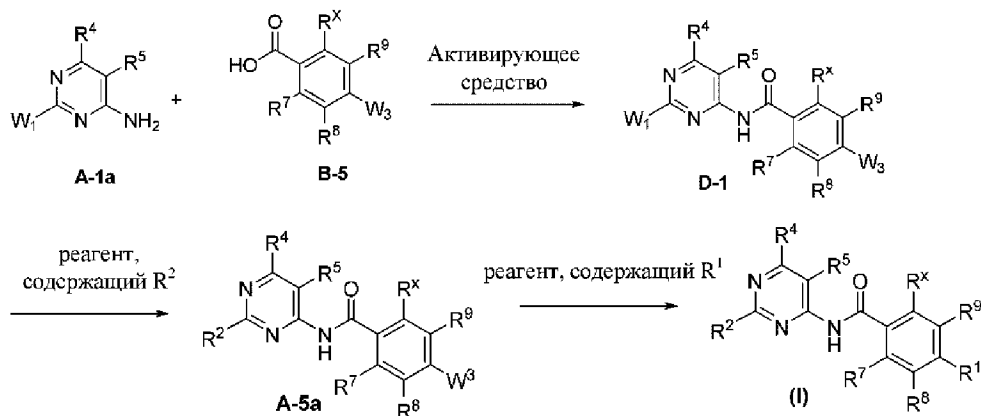


[0216] На стадии 3с соединение A-1a, которое представляет собой соединение A-1 схемы A, где X^1 представляет собой N, и W^1 представляет собой галоген, например фтор или хлор, можно вводить в реакцию с соединением B-5, полученным на стадии 2b схемы B, в присутствии активирующих средств в условиях, подобных таковым стадии 3a и 3b выше, с получением соединения C-1, где W^1 определен для соединения A-1a, которое затем можно вводить в реакцию с содержащим группу R^2 средством, таким как (1) (*R*)-2-метилморфолин, (2) 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид, (3) 3,3-дифторазетидина гидрохлорид или (4) 3,3,3-трифторпропан-1-ол, в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия, в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, диоксан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид и т. п., с получением соединения формулы (I).

СХЕМА D

[0217] На схеме D представлен еще другой альтернативный способ получения соединений формулы (I), которые раскрыты в данном документе. В соответствии со схемой D стадию 1a или 1b можно выполнять, как описано для схемы A, с последующей стадией 2b, описанной для схемы B.

[0218] Стадия 3d. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar^1 , с соединением, содержащим кольцо Ar^2 :



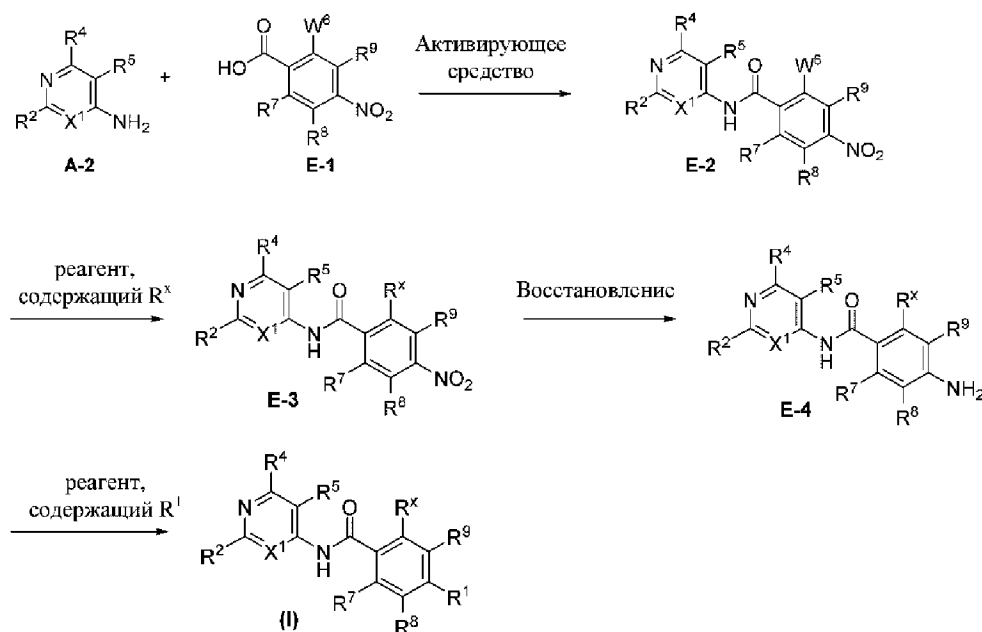
[0219] На стадии 3d соединение A-1a, которое представляет собой соединение A-1 схемы A, где X^1 представляет собой N, и W^1 представляет собой галоген, например фтор или хлор, можно вводить в реакцию с соединением B-5, полученным на стадии 2a схемы A, в присутствии активирующего средства в условиях, подобных таковым для стадии 3a и 3b выше, с получением соединения D-1, где W^1 определен для соединения A-1a, и W^3 определен для соединения B-5, которое затем можно вводить в реакцию с содержащим группу R^2 средством, таким как (1) (*R*)-2-метилморфолин, (2) 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид, (3) 3,3-дифторазетидина гидрохлорид или (4) 3,3,3-трифторпропан-1-ол, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия, в подходящем органическом растворителе, таком как NMP, диоксан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF, метиленхлорид и т. п., с получением соединения A-5a, которое представляет собой соединение A-5, где X^1 представляет собой

N, и W³ определен для соединения В-5, которое затем можно вводить в реакцию с содержащим группу R¹ средством путем реакции преобразования, такой как катализированное металлом сульфоамидирование, сульфенирование или сульфонилирование, в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF и т. п., в присутствии металлического катализатора, с получением соединения формула (I).

СХЕМА Е

[0220] На схеме Е представлен еще другой альтернативный способ получения соединений формулы (I), которые раскрыты в данном документе. В соответствии со схемой Е стадию 1a или 1b можно выполнять, как описано для схемы А с получением соединения А-2. Соединение Е-1, где W⁶ представляет собой галоген, например фтор или хлор, которое включает без ограничения 2-фтор-4-нитробензойную кислоту, 2,5-дифтор-4-нитробензойную кислоту или 2,6-дифтор-4-нитробензойную кислоту, коммерчески доступно, или его может синтезировать специалист в данной области в соответствии с известными способами.

[0221] Стадия 3е. Сочетание соединения, содержащего кольцо Ar¹, и соединения, содержащего кольцо Ar²



[0222] На стадии 3е соединение А-2 можно вводить в реакцию с соединением Е-1, в присутствии реагента активации в условиях, подобных таковым для стадии 3а и 3b выше, с получением соединения Е-2, которое затем можно вводить в реакцию с реагентом, содержащим R^x, таким же образом, как описано для стадии 2а, с получением соединения Е-3. Нитрогруппу соединения Е-4 затем можно превращать в аминогруппу путем введения в реакцию с восстановителем, который включает без ограничения палладий на углероде и водородный газ, с получением соединения Е-4, которое затем можно вводить в реакцию с реагентом, содержащим R¹, таким как (1) 1-метилциклопропан-1-сульфонамид, (2) 3-метилоксетан-3-амин, (3) трет-бутил-3-меркаптоазетидин-1-карбоксилат, (4) этил 2-

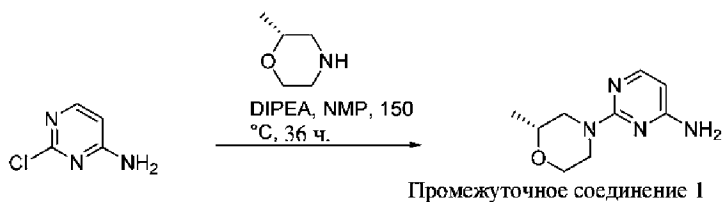
сульфамойлпропаноат, (5) 2-гидроксипропан-1-сульфонамид, (6) 2-гидроксиэтан-1-сульфонамид, (7) этила йодацетат, (8) 2-меркаптопропан-1-ол, (9) 2-меркапто-2-метилпропан-1-ол, (10) 2-аминоэтан-1-ол или (11) циклопропантиол, путем реакции преобразования, такой как катализированное металлом сульфоамидирование, сульфенирование или сульфонилирование, в подходящем органическом растворителе, таком как DMSO, ацетонитрил, тетрагидрофуран, DMF и т. п., в присутствии металлического катализатора, с получением соединения (I).

[0223] ПРИМЕРЫ

[0224] ПОЛУЧЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

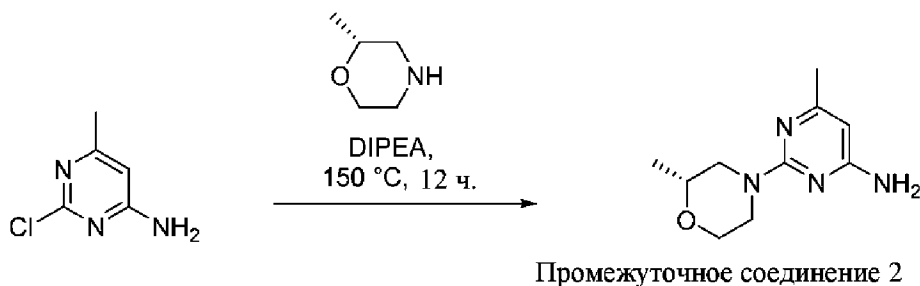
[0225] ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ КОЛЬЦО AR¹

[0226] Промежуточное соединение 1: (*R*)-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-амин



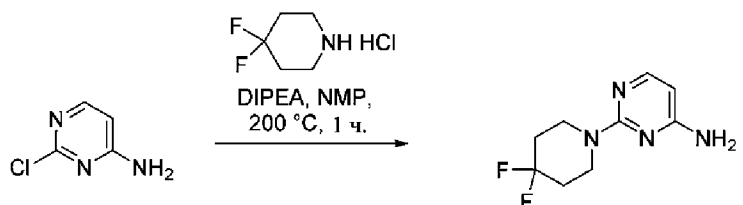
[0227] Смесь 2-хлорпиримидин-4-амина (60,0 г, 463 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США), (*R*)-2-метилморфолина (65,6 г, 648 ммоль, Wuxi Apptec) и DIPEA (243 мл, 1389 ммоль) в NMP (600 мл) помещали в автоклав и нагревали при 150°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и гасили водой (1 л), и экстрагировали с помощью этилацетата (3×500 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (500 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала в виде коричневого масла. Неочищенный материал адсорбировали на пробку из силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с элюированием с помощью градиента 50% - 100% этилацетата в гексанах с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно растирали с гексанами (300 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (70 г, выход: 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,75 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,75 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,26-4,49 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J*=11,4, 3,6, 1,4 Гц, 1H), 3,31-3,50 (m, 2H), 2,78 (ddd, *J*=13,2, 11,8, 3,5 Гц, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). масса/заряд (ESI): 195,2 (M+H)⁺.

[0228] Промежуточное соединение 2: (*R*)-6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-амин



[0229] Смесь 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амин (30,0 г, 209 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США), (*R*)-2-метилморфолина (40,3 г, 293 ммоль, Wuxi Apptec, PR China) и DIPEA (109 мл, 627 ммоль) помещали в автоклав (600 мл) и нагревали при 150°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×1500 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (500 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с использованием 50% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (25,0 г, выход: 57%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,28 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J*=11,4, 3,5, 1,3 Гц, 1H), 3,42 (ddt, *J*=14,4, 9,7, 2,8 Гц, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=13,0, 10,3 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). *масса/заряд* (ESI): 209,2 (M+H)⁺.

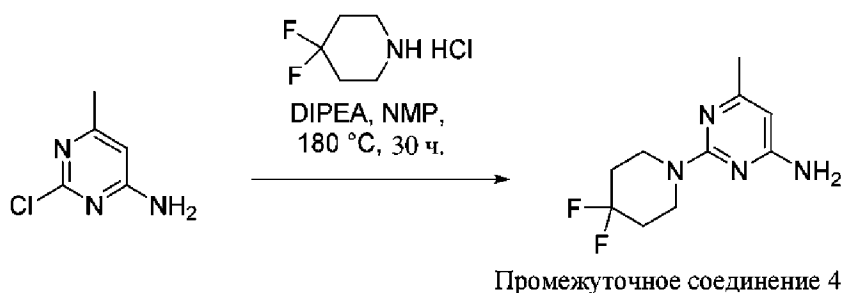
[0230] Промежуточное соединение 3: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин



Промежуточное соединение 3

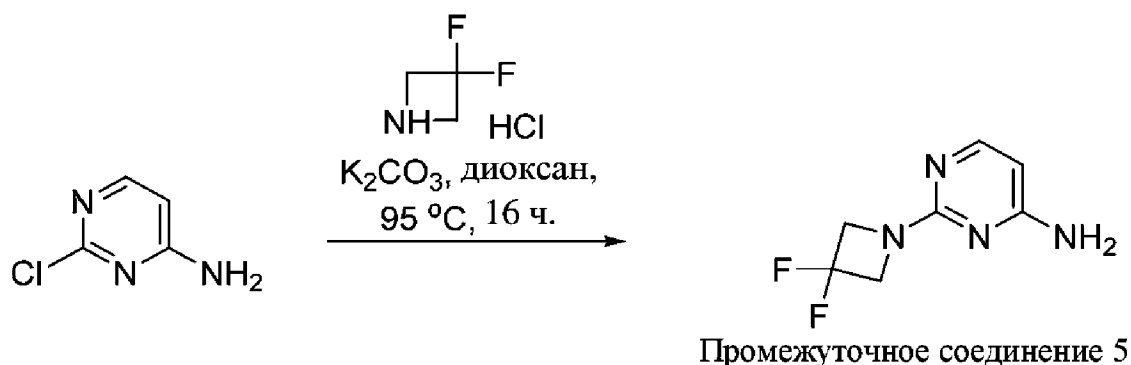
[0231] В стеклянный сосуд для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения последовательно загружали 2-хлор-4-аминопиримидин (1,0 г, 7,7 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид (1,82 г, 11,58 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) и DIPEA (4,04 мл, 23,2 ммоль) в NMP (12 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали в условиях микроволнового излучения при 200°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30×2 мл). Органический экстракт промывали с помощью солевого раствора (30 х мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала в виде коричневатой клейкой жидкости. Неочищенный материал абсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью флеш-хроматографии через предварительно загруженную колонку с силикагелем Redi-Sep (40 г) с элюированием с помощью 0% - 100% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (6,02 г, 91%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,21 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,46 (br s, 2H), 5,77 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,80 (t, *J*=5,6 Гц, 4H), 1,85-1,90 (m, 4H). *Масса/заряд* (ESI): 215,2 (M+H)⁺.

[0232] Промежуточное соединение 4: 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин



[0233] Смесь 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амин (46 г, 320 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (76 г, 481 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) и DIPEA (166 мл, 961 ммоль) в NMP (460 мл, 10,00 мл/г) помещали в автоклав (1 л) и нагревали при 180°C в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (500 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (2×1000 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (500 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с элюированием с помощью 50% - 100% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением продукта. Данный продукт повторно растворяли в этилацетате (500 мл), промывали водой (2×500 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Желтое твердое вещество снова суспендировали в гексанах (400 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Взвесь фильтровали, промывали с помощью гексанов (100 мл), высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (58 г, выход: 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,33 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,80-3,78 (dd, *J*=6,8, 4,7 Гц, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,85 (tt, *J*=14,2, 5,7 Гц, 4H). *масса/заряд* (ESI): 229,2 (M+H)⁺.

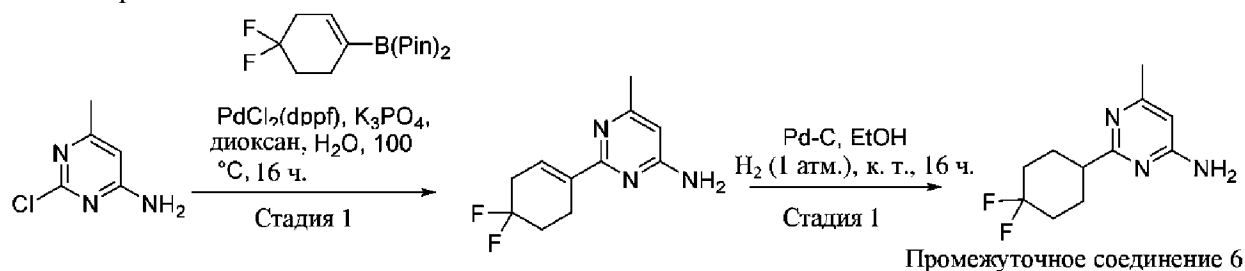
[0234] Промежуточное соединение 5: 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-амин



[0235] Смесь 2-хлор-4-аминопиримидина (5,0 г, 38,6 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (7,50 г, 57,9 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) и карбоната калия (5,33 г, 38,6 ммоль) в диоксане (25 мл) нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и суспензию фильтровали. Неочищенный материал абсорбировали

на пробке из силикагеля и очищали с помощью флеш-хроматографии через предварительно загруженную колонку с силикагелем Redi-Sep (40 г) с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (6,1 г, 85%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,29-8,66 (m, 2H), 7,81 (d, $J=7,05$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J=7,26$ Гц, 1H), 4,61 (t, $J=12,23$ Гц, 4H). *масса/заряд* (ESI): 187,2 (M+H) $^+$.

[0236] Промежуточное соединение 6: 2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-амин

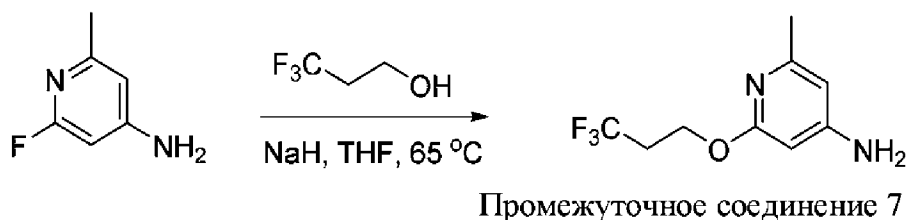


[0237] Стадия 1. К раствору 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амина (70,0 г, 488 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) в 1,4-диоксане (560 мл) и воде (210 мл) добавляли 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (119 г, 488 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) и трехосновный фосфат калия (310 г, 1463 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували с помощью азота в течение 5 мин. Аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (39,8 г, 48,8 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Темную неоднородную смесь фильтровали через подушку CELITE® и остаток на фильтре промывали с помощью этилацетата (2×1000 мл). Фильтрат промывали с помощью 1 н. раствора NaOH (300 мл), а затем водой (500 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток адсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с элюированием с помощью градиента 50% - 60% этилацетата в гексанах с получением 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амина (70 г, выход: 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,85 (br s, 1H), 6,59 (br s, 2H), 6,13 (s, 1H), 2,62-2,80 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,04-2,17 (m, 2H). *масса/заряд* (ESI): 226,2 (M+H) $^+$.

[0238] Стадия 2. К раствору 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амина (70,0 г, 311 ммоль) в EtOH (700 мл) добавляли 10% Pd на углеводе (33,1 г, 155 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (1 атм.) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку CELITE® и промывали с помощью смеси этилацетата и этанола (1:1, 500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 50% этилацетата в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (58,5 г, выход: 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,61 (s,

2H), 6,09 (s, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,72-2,10 (m, 8H). *масса/заряд* (ESI): 228,1 (M+H)⁺.

[0239] Промежуточное соединение 7: 2-метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-амин

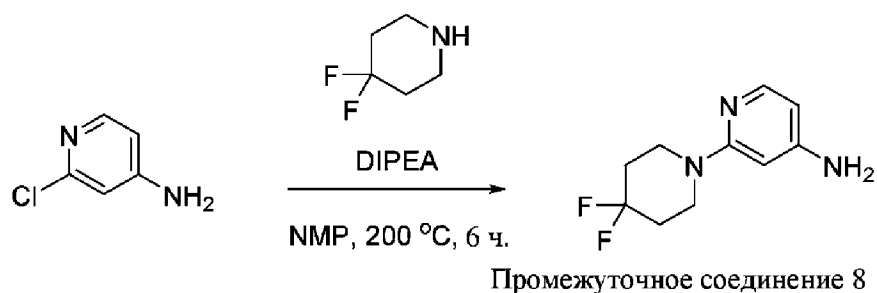


[0240] К раствору 3,3,3-трифторпропан-1-ола (1,99 г, 17,44 ммоль, Combi-Blocks) в 30 мл THF при 0°C добавляли гидрид натрия (60 вес. % в минеральном масле, 0,79 г, 19,82 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 30 мин. затем обрабатывали 2-фтор-6-метилпиридин-4-амином (1,00 г, 7,93 ммоль, AstaTech Inc). Смесь нагревали при 65°C на масляной бане в течение 5 ч. Ее охлаждали до RT, гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органический раствор высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала в виде желтого масла. Неочищенный материал абсорбировали на пробке из силикагеля и очищали на колонке с силикагелем (15% - 30% EtOAc в гептане) с получением 2-метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-амина (0,47 г, 2,13 ммоль, выход: 27%) в виде светло-желтого масла. *масса/заряд* (ESI): 221,1 (M+H)⁺.

[0241] Таблица 1. Промежуточное соединение, указанное ниже, получали согласно подобной процедуре, описанной для промежуточного соединения 7

№ пр. соедин.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
7-1		6-Метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-амин	222,0

[0242] Промежуточное соединение 8. 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-амин



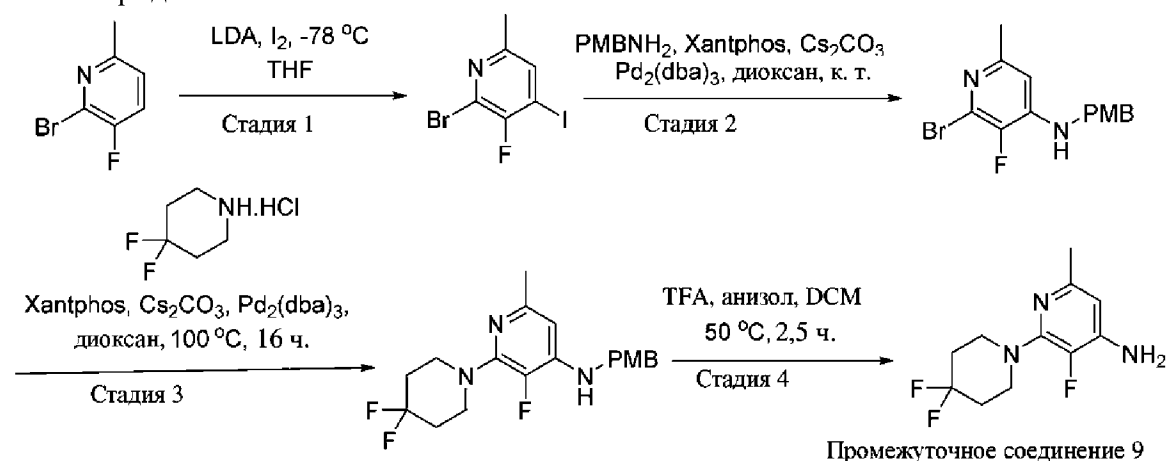
[0243] Смесь 2-хлорпиридин-4-амина (2,00 г, 15,56 ммоль, Combi Blocks), DIPEA (6,03 г, 46,70 ммоль, Sigma-Aldrich) и 4,4-дифторпиперидина (2,45 г, 20,22 ммоль, енамин) в NMP (6 мл) нагревали в условиях микроволнового излучения при 200°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Органические экстракты концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20% - 70% EtOAc в гептане) с получением 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-амина (2,91 г, 13,65 ммоль, выход: 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. *масса/заряд* (ESI): (M+H)⁺ 214,1.

[0244] Таблица 2. Промежуточные соединения, указанные ниже, получали согласно подобной процедуре, описанной для промежуточного соединения 8

№ пр. соедин.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
8-1		2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-амин	228,2
8-2		2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-этилпиримидин-4-амин	243,1
8-3		6-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-амин	255,1

[0245] Промежуточное соединение 9. 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-6-

метилпиридин-4-амин



[0246] Стадия 1. К раствору диизопропиламина (5,85 мл, 41,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям при -60°C добавляли *n*-бутиллитий (2 М раствор в гексанах, 20,52 мл, 41,0 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C и перемешивали при такой же температуре в течение 45 минут. В другой круглодонной колбе к раствору 2-бром-3-фтор-6-метилпиридина (3,9 г, 20,52 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям при -78°C добавляли полученный выше раствор LDA. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при такой же температуре и затем по каплям добавляли йод (10,42 г, 41,0 ммоль) в THF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали в этилацетате. Органический слой промывали раствором тиосульфата натрия, водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-3-фтор-4-йод-6-метилпиридина (6 г, 18,99 ммоль, выход: 93%) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,53 (d, $J=3,8$ Гц, 1 H), 2,52 (s, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 315,8, 317,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

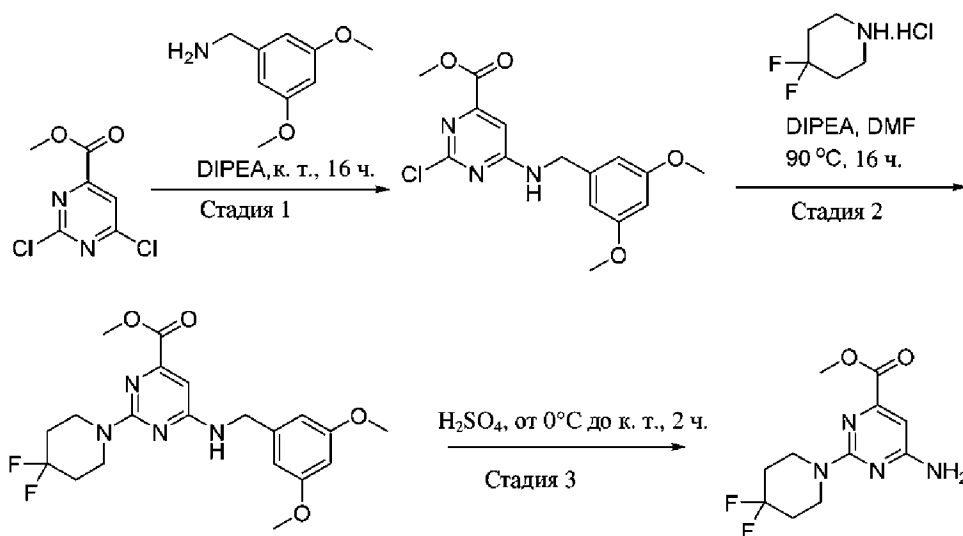
[0247] Стадия 2. Смесь 2-бром-3-фтор-4-йод-6-метилпиридина (1,5 г, 4,75 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (0,782 г, 5,70 ммоль), карбоната цезия (4,64 г, 14,24 ммоль), Xantphos (0,549 г, 0,950 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,065 г, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через пробку CELITE® и фильтрат разбавляли с помощью EtOAc. Полученный раствор промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 0-18% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-бром-3-фтор-*N*-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-4-амина (0,7 г, 2,15 ммоль, выход: 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,38 (s, 1 H), 7,21-7,31 (m, 2 H), 6,84-6,95 (m, 2 H), 6,52 (d, $J=6,0$ Гц, 1 H), 4,32 (d, $J=6,3$ Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 325,0, 327,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

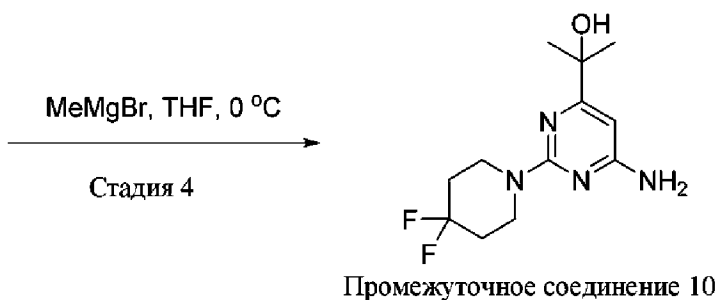
[0248] Стадия 3. Смесь 2-бром-3-фтор-*N*-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-4-

амин (0,7 г, 2,153 ммоль), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (0,407 г, 2,58 ммоль), карбоната цезия (2,81 г, 8,61 ммоль), Xantphos (0,249 г, 0,431 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,030 г, 0,032 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали в запаянной трубке при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через пробку CELITE® и фильтрат разбавляли с помощью EtOAc. Полученный раствор промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 0-6% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-*N*-(4-метоксибензил)-6-метилпиримидин-4-амин (0,67 г, 1,83 ммоль, выход: 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,19-7,29 (m, 2 H), 6,83-6,93 (m, 2 H), 6,75 (m, 1H), 6,13 (d, $J=5,4$ Гц, 1 H), 4,26 (d, $J=6,3$ Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,40 (d, $J=11,5$ Гц, 4 H), 1,92-2,14 (m, 7 H). *масса/заряд* (ESI): 366,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0249] Стадия 4. К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-*N*-(4-метоксибензил)-6-метилпиримидин-4-амин (0,3 г, 0,821 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли анизол (0,179 мл, 1,642 ммоль) и TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и pH корректировали до 8 с помощью 10% раствора бикарбоната натрия, после чего ее экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 20% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-6-метилпиримидин-4-амин (0,17 г, 0,69 ммоль, выход: 84%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,15 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 3,40 (t, $J=5,6$ Гц, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,02 (tt, $J=14,2, 5,6$ Гц, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 246,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0250] Промежуточное соединение 10: 2-(6-амино-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)пропан-2-ол





[0251] Стадия 1. К раствору метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (20,00 г, 97 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли (3,5-диметоксифенил)метанамин (19,39 г, 116 ммоль) и DIPEA (33,7 мл, 193 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч., после чего ее гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат растирали в порошок с DCM и гексаном с получением метил-2-хлор-6-((3,5-диметоксибензил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (19,5 г, 57,7 ммоль, выход: 59,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52 (t, *J*=5,5 Гц, 1 H), 7,16 (d, *J*=8,9 Гц, 2 H), 6,59 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H), 6,50 (dd, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1 H), 4,40 (d, *J*=5,4 Гц, 2 H), 3,82 (d, *J*=14,5 Гц, 6 H), 3,75 (d, *J*=5,8 Гц, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 338,1 (M+H)⁺.

[0252] Стадия 2. Раствор метил-2-хлор-6-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (3 г, 8,88 ммоль), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (2,10 г, 13,32 ммоль) и DIPEA (3,44 г, 26,6 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в запаянной трубке при 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 50% - 60% этилацетата в петролейном эфире с получением метил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (2,6 г, 6,15 ммоль, выход: 69,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,3 Гц, 1 H), 6,55 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H), 6,47 (dd, *J*=8,3, 2,4 Гц, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,33 (m, 4 H), 1,85-2,00 (m, 4 H).

[0253] Стадия 3. К раствору метил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (1 г, 2,367 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли серную кислоту (0,126 мл, 2,37 ммоль) при 0°C. Затем смеси позволяли нагреться до RT и ход реакции отслеживали с помощью TLC. При полном использовании исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой и pH корректировали до 9 с использованием 10% раствора NaHCO₃. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата и органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил-6-амино-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилата (0,45 г, 1,653 ммоль, выход: 69,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,90 (br s, 2

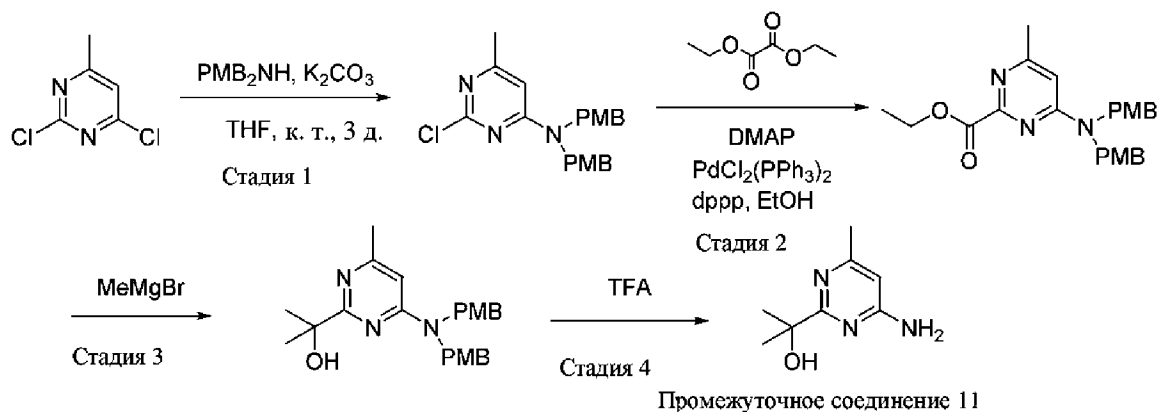
H), 6,39 (s, 1 H), 3,85-3,83 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 1,99-1,35 (m, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 273,1 (M+H)⁺.

[0254] Стадия 4. К раствору метил-6-амино-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-карбоксилата (0,45 г, 1,653 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли бромметилмагний (2,0 М диэтиловый эфир) (2,07 мл, 4,13 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После израсходования исходного материала реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 0% - 90% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(6-амино-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)пропан-2-ола (0,35 г, 1,28 ммоль, выход: 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *масса/заряд* (ESI): 273,1 (M+H)⁺.

[0255] Таблица 3. Промежуточное соединение, указанное ниже, получали согласно подобной процедуре, описанной для промежуточного соединения 10

№ пр. соедин.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
10-1		(R)-2-(6-Амино-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)пропан-2-ол	252,2

[0256] Промежуточное соединение 11: 2-(4-амино-6-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ол



[0257] Стадия 1. Смесь 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (3,0 г, 18,40 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США), бис(4-метоксибензил)-амина (7,10 г, 27,6 ммоль, Combi-

Blocks Inc., Сан-Диего, штат Калифорния, США) и карбоната калия (7,63 г, 55,2 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США) в тетрагидрофуране (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали 2-хлор-N, N-бис(4-метоксибензил)-6-метилпиримидин-4-амин (3,11 г, 8,10 ммоль, выход: 44,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 7,16 (br d, J=6,2 Гц, 4H), 6,89 (d, J=8,7 Гц, 4H), 6,60 (s, 1H), 4,39-4,84 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 2,20 (s, 3H). масса/заряд (ESI): 384,2 (M+H)+.

[0258] Стадия 2. Смесь 2-хлор-N, N-бис(4-метоксибензил)-6-метилпиримидин-4-амин (1,0 г, 2,61 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (64,5 мг, 0,156 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США), диэтилоксалата (0,529 мл, 3,91 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США), транс-дихлорбис(трифенил-фосфин)палладия(ii) (54,9 мг, 0,078 ммоль, Strem Chemicals Inc., Ньюберипорт, штат Массачусетс, США) и 4-(диметиламино)пиридина (477 мг, 3,91 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США) в этаноле (0,5 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения при 140°C в течение 20 мин. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали этил-4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиримидин-2-карбоксилат (274 мг, 0,650 ммоль, выход: 24,95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (Метанол-d₄) δ ppm 7,29 (br s, 4H), 6,97 (d, J=8,5 Гц, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,78-4,93 (m, 4H), 4,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,53 (t, J=7,0 Гц, 3H). масса/заряд (ESI): 422,1 (M+H)+.

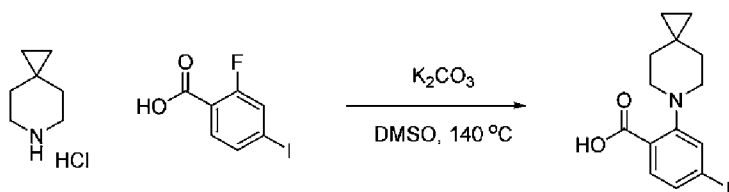
[0259] Стадия 3. К раствору этил-4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиримидин-2-карбоксилата (396 мг, 0,940 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (7 мл) при 0°C в условиях N₂ по каплям добавляли бромметилмагний, 3,4 М в 2-метилтетрагидрофуране (0,829 мл, 2,82 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США). После добавления смесь затем перемешивали при 0°C в течение 3,5 часа. Затем смесь гасили насыщенным NH₄Cl (10 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали 2-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ол (307 мг, 0,753 ммоль, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд (ESI): 408,2 (M+H)+.

[0260] Стадия 4. Раствор 2-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ола (300 мг, 0,736 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США) подвергали воздействию микроволнового излучения при 110°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

материал затем растворяли в DCM (10 мл) и затем гасили с помощью насыщенной Na_2CO_3 (15 мл). Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc: EtOH (3:1)/гептан) получали 2-(4-амино-6-метилпиримидин-2-ил)пропан-2-ол (123 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. масса/заряд (ESI): 168,2 (M+H)+.

[0261] ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ КОЛЬЦО AR^2

[0262] Промежуточное соединение 12: 4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота



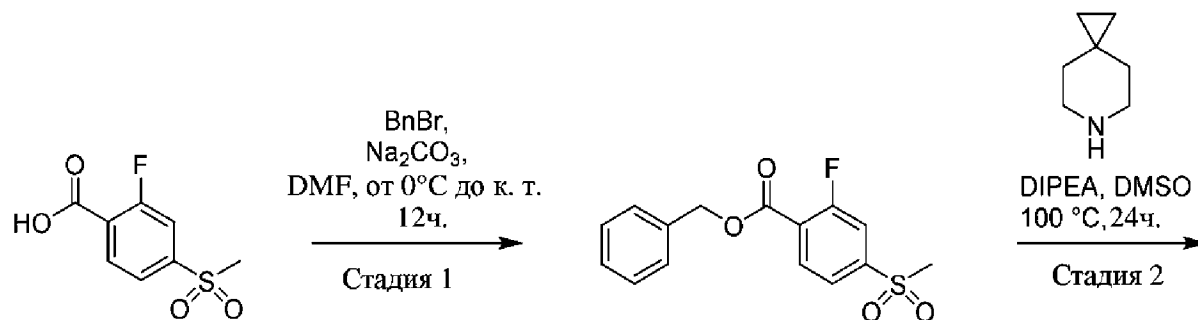
Промежуточное соединение 12

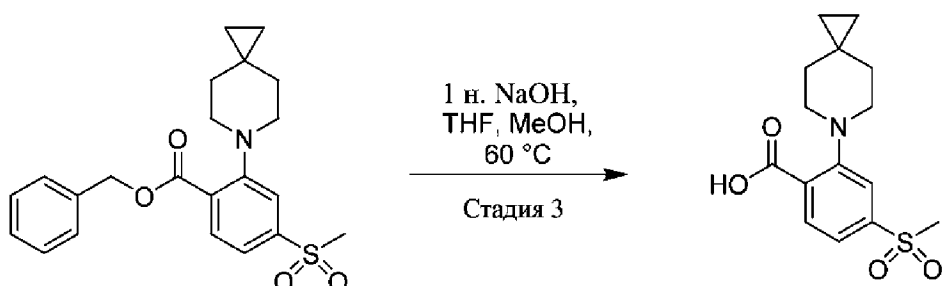
[0263] К раствору 2-фтор-4-йодбензойной кислоты (300 г, 1,13 моль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) в DMSO (2,10 л) добавляли 6-азаспиро[2.5]октана гидрохлорид (216 г, 1,47 моль, Wuxi AppTec) при 20°C. Затем добавляли K_2CO_3 (468 г, 3,38 моль) и реакционный раствор перемешивали при 140°C в течение 48 часов в условиях N_2 . Реакционный раствор медленно выливали в ледяную воду (4,20 л), затем экстрагировали с помощью гексанов (2,00 л x 3). Водную фазу разделяли и корректировали до pH=6 с помощью HCl (2,00 моль/л, водн.). Твердое вещество осаждали и собирали. Твердое вещество промывали водой (700 мл x 3) и фильтровали. Влажное твердое вещество распределяли на большом предметном стекле и высушивали на воздухе при 25°C в течение 72 часов. 4-Йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту (280 г, 777 ммоль, выход: 68,9%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. 400 МГц DMSO- d_6 δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 3,10 (t, $J=5,2$ Гц, 4H), 1,55 (br s, 4H), 0,41 (s, 4H).

[0264] Таблица 4. Промежуточные соединения, указанные ниже, получали согласно подобной процедуре для промежуточного соединения 12

№ пр. соедин.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
12-1		4-Бром-2-(6-азаспиرو[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота	310,2/312,2
12-2		Метил-4-бром-2-(6-азаспиرو[2.5]октан-6-ил)бензоат	324,0/326,0
12-3		4-Йод-2-(7-азаспиرو[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота	372,0
12-4		2-(4,4-Диметилпиперидин-1-ил)-4-йодбензойная кислота	360,0

[0265] Промежуточное соединение 13: 4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота





Промежуточное соединение 13

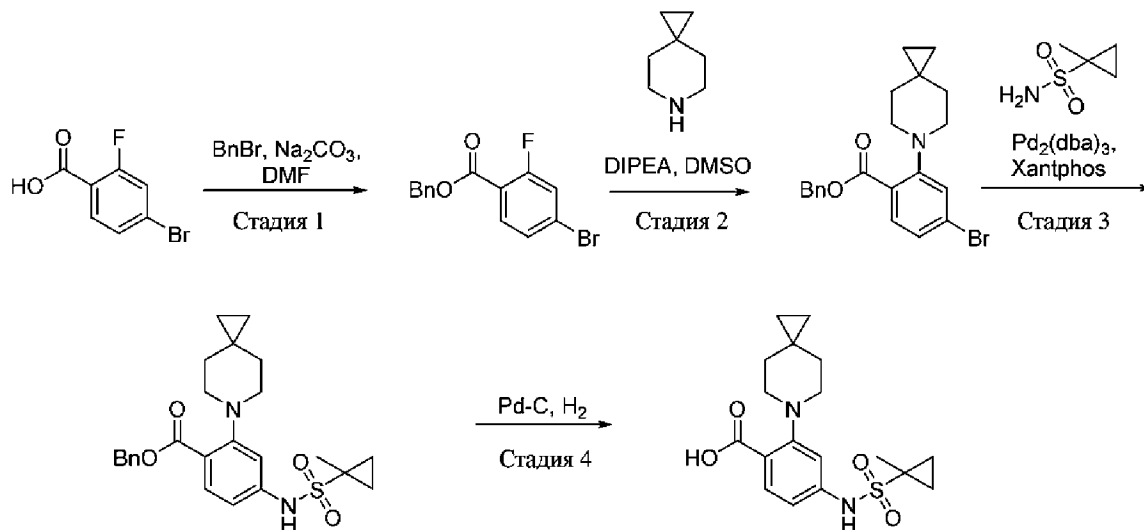
[0266] Стадия 1. К раствору 2-фтор-4-(метилсульфонил)бензойной кислоты (90,0 г, 412,1 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (1,0 л) добавляли бромистый бензил (78,1 г, 454,0 ммоль) и карбонат натрия (52,5 г, 495 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (1 л) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3×1 л). Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (1 л), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-30% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением бензил-2-фтор-4-(метилсульфонил)бензоата (100 г, выход: 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (dd, *J*=8,2, 6,9 Гц, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

[0267] Стадия 2. К раствору бензил-2-фтор-4-(метилсульфонил)бензоата (55 г, 178 ммоль) в диметилсульфоксиде (550 мл) добавляли DIPEA (57,6 г, 446 ммоль), а затем 6-азаспиро[2.5]октан (29,8 г, 268 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 л) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3×1 л). Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (1 л), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с применением 0-10% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением бензил-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (55 г, выход: 77%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,76 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (t, *J*=5,3 Гц, 4H), 1,36 (t, *J*=5,3 Гц, 4H), 0,30 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 400,1 (M+H)⁺.

[0268] Стадия 3. К раствору бензил-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (65 г, 163 ммоль) в тетрагидрофуране (108 мл) и метаноле (36 мл) добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия (407 мл, 407 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при 60°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и метанола. Оставшийся водный раствор подкисляли до pH ~2 с помощью 1,5 н. раствора HCl. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой (200 мл), а затем гексанами (200 мл), высушивали под вакуумом в течение 12 ч. с получением 4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (42 г, выход: 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 16,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (b s, 4H), 1,55 (b s, 4H), 0,41 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 310,1 (M+H)⁺.

[0269] Промежуточное соединение 14: 4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 14

[0270] Стадия 1. К раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (50,0 г, 228 ммоль, F Chemicals, Китай) в DMF (500 мл) добавляли карбонат натрия (31,5 г, 297 ммоль), а затем бромистый бензил (43,0 г, 251 ммоль) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (1000 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×2000 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 10% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением бензил-4-бром-2-фторбензоата (65 г, выход: 92%) в виде бесцветного вязкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ ppm 7,91 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (dt, $J=6,0$, 1,5 Гц, 2H), 7,43 (dd, $J=6,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (q, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,02 (dd, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,38 (s, 2H). *масса/заряд* (ESI): 310,2 (MH)⁺.

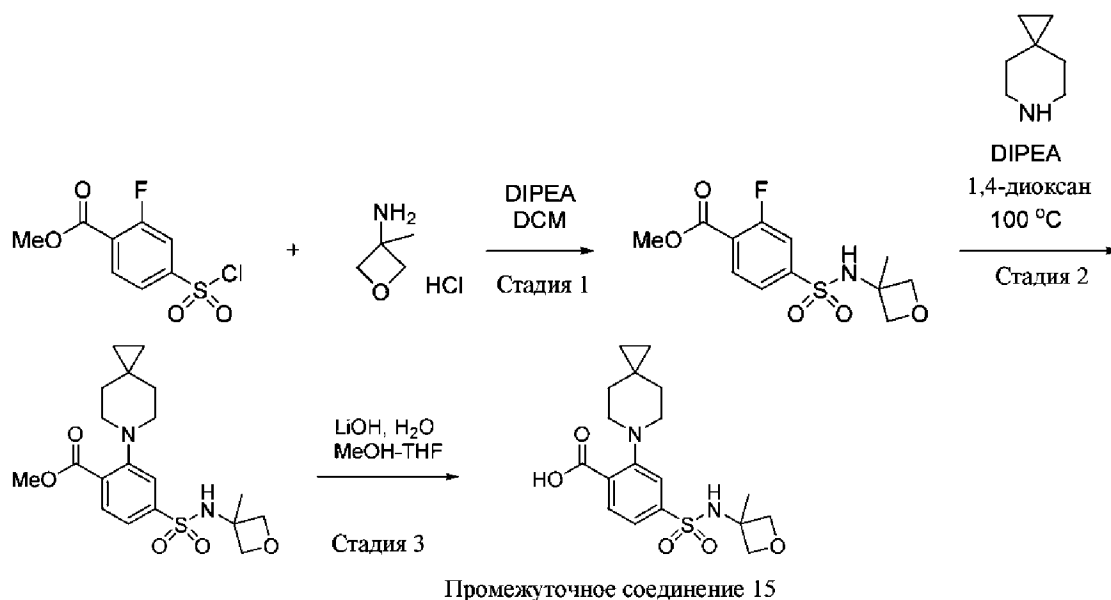
[0271] Стадия 2. К раствору бензил-4-бром-2-фторбензоата (60,0 г, 194 ммоль) в DMSO (200 мл) добавляли 6-азаспиро[2.5]октан (32,4 г, 291 ммоль, Wuxi Appres) в DMSO (200 мл) и DIPEA (30 г, 291 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (2000 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×2000 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 10% этилацетата в гексанах с получением бензил-4-бром-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (70 г, выход: 90%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ ppm 7,60 (dd, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,49-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,3$, 1,9 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,12-3,02

(m, 4H), 1,47 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 0,33 (d, $J=1,8$ Гц, 4H). *масса/заряд* (ESI): 398,1, 400,1 (M+H)⁺.

[0272] Стадия 3. В 250-мл запаянную трубку добавляли бензил-4-бром-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоат (9 г, 22,48 ммоль), 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (3,95 г, 29,2 ммоль, Combi-Blocks, Сан-Диего, штат Калифорния, США) и K₂CO₃ (6,21 г, 45,0 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) и реакционную смесь дегазировали и продували с помощью азота в течение 5 мин. К данной реакционной смеси добавляли Xantphos (1,301 г, 2,248 ммоль), а затем Pd₂(dba)₃ (1,03 г, 1,12 ммоль) и запаянную трубку закрывали и содержимое перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×150 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью градиента 0% - 15% EtOAc в гексанах с получением бензил-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоат (6,1 г, выход: 59%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,92 (t, $J=4,96$ Гц, 4H), 1,40-1,30 (m, 7H), 1,16 (dd, $J=6,4$, 4,7 Гц, 2H), 0,81 (dd, $J=6,4$, 4,7 Гц, 2H), 0,28 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 455,2 (M+H)⁺.

[0273] Стадия 4. К раствору бензил-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (2,1 г, 4,62 ммоль) в метаноле (20 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли 10% Pd-C (1,05 г, 50% вес/вес) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали и перемешивание под давлением водорода (1 атм., баллонное давление) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку CELITE® и промывали с помощью метанола (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с Et₂O (50 мл) с получением 4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (1,2 г, выход: 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,20 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,99 (s, 4H), 1,56 (s, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,18 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,83 (t, $J=4,7$ Гц, 2H), 0,42 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 363,2 (M-H)⁺.

[0274] Промежуточное соединение 15: 4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота

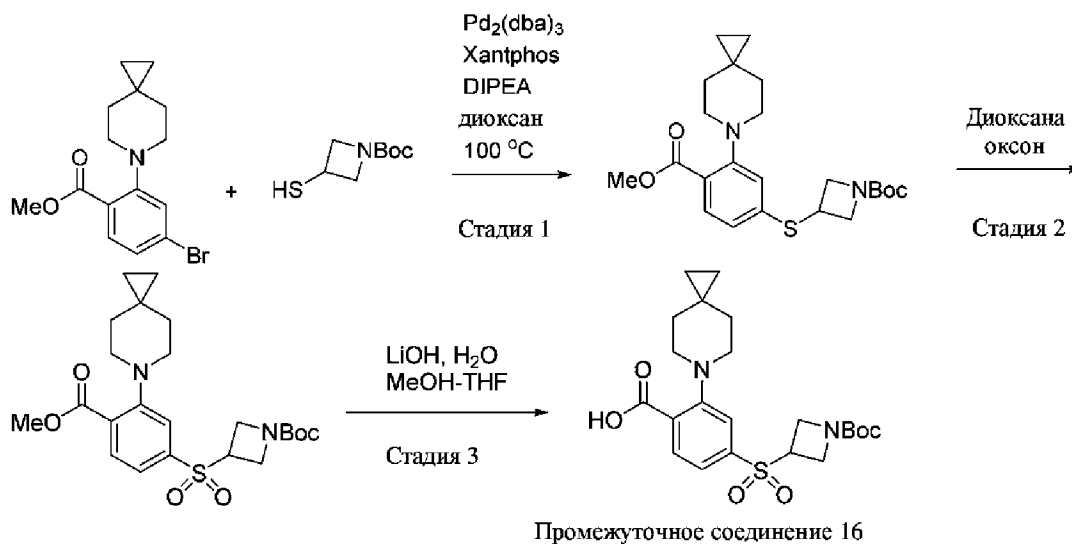


[0275] Стадия 1. К раствору 3-метил-3-оксетанамина гидрохлорида (5,50 г, 44,5 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (23,26 мл, 134 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли метил-4-(хлорсульфонил)-2-фторбензоат (12,37 г, 49,0 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании от 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью 1,0 н. HCl (200 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки на 100 г Biotage SNAP с элюированием с помощью 0-30% смеси 3:1 EtOAc-EtOH в гептане с получением метил-2-фтор-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл)бензоата (13,59 г, 44,8 ммоль, выход: 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,11 (t, *J*=7,37 Гц, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 4,56 (d, *J*=6,23 Гц, 2H), 4,18 (d, *J*=6,75 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

[0276] Стадия 2. Смесь *N, N*-диизопропилэтиламина (16,23 мл, 93 ммоль), 6-азаспиро[2.5]октана (6,22 г, 55,9 ммоль) и метил-2-фтор-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл)бензоата (14,13 г, 46,6 ммоль) в безводном 1,4-диоксане перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с использованием колонки на 340 г Biotage SNAP с элюированием с помощью 0-40% смеси 3:1 EtOAc-EtOH в гептане с получением метил-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамойл)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (14,15 г, 35,9 ммоль, выход: 77%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,04 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=1,56 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J*=1,82, 8,04 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=5,97 Гц, 2H), 4,14 (d, *J*=6,49 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 4H), 1,44-1,50 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 0,35 (s, 4H).

[0277] Стадия 3. Смесь метил-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (14,15 г, 35,9 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (22,58 г, 538 ммоль) в смеси THF-вода-MeOH (1:1:1, 300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с частичным удалением органического растворителя. Раствор подкисляли с помощью 2 н. HCl с достижением pH < 3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали на воздухе с получением 4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (9,94 г, 26,1 ммоль, выход: 72,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,04 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=1,30 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J*=1,69, 8,17 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=6,23 Гц, 2H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 4H), 1,56 (t, *J*=5,19 Гц, 4H), 1,40 (s, 3H), 0,36-0,46 (s, 4H).

[0278] Промежуточное соединение 16: 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойная кислота



[0279] Стадия 1. Смесь метил-4-бром-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоата (10,50 г, 32,4 ммоль, пр. соед. 12-2), DIPEA (8,37 мл, 64,8 ммоль), Xantphos (1,874 г, 3,24 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2,97 г, 3,24 ммоль) в 1,4-диоксане барботировали потоком аргона, затем добавляли *трет*-бутил-3-меркаптоазетидин-1-карбоксилат (7,66 мл, 40,5 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством Biotage SNAP с элюированием с помощью градиента 0% - 25% смеси 3:1 EtOAc-EtOH в гептане с получением трет-бутил-3-((4-(метоксикарбонил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)тио)азетидин-1-карбоксилата (13,85 г, 32,0 ммоль, выход: 99%) в виде светло-желтого клейкого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,55 (d, *J*=8,04 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, *J*=8,14 Гц, 1H), 4,34-4,43 (m, 2H), 4,27-4,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J*=4,67, 8,56 Гц, 2H), 2,97-3,04 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,29-0,37 (m, 4H).

[0280] Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-((4-(метоксикарбонил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)тио)азетидин-1-карбоксилата (13,85 г, 32,0 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли оксона моноперсульфат (39,4 г, 64,0 ммоль) в 150 мл воды.

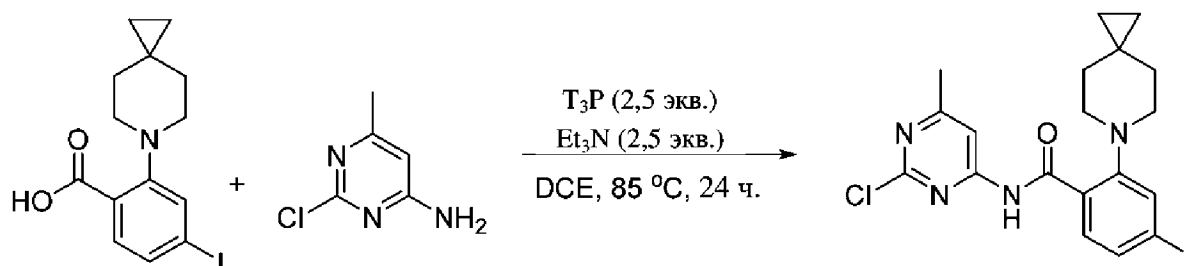
Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч., и добавляли 150 мл этилацетата и 150 мл воды, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Органический слой разделяли, водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колонки на 340 г Biotage SNAP с элюированием с помощью градиента 0% - 25% смеси EtOAc-EtOH (3:1) в гептане с получением

трет-бутил-3-((4-(метоксикарбонил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (12,77 г, 27,5 ммоль, выход: 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75 (d, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,09 (br s, 2 H), 3,97-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 4 H), 1,42-1,51 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H), 0,35 (s, 4 H).

[0281] Стадия 3. Смесь *трет*-бутил-3-((4-(метоксикарбонил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-карбоксилата (12,77 г, 27,5 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (11,53 г, 275 ммоль) в смеси THF-вода-MeOH (1:1:1, 230 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением некоторого количества органического растворителя. Раствор подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH < 3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (10,6 г, 23,53 ммоль, выход: 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,03 (d, $J=8,30$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,82$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=1,69$, 8,17 Гц, 1H), 4,48-4,60 (m, 1H), 4,10 (br. s., 2H), 3,99-4,06 (m, 3H), 3,14-3,22 (m, 4H), 1,49-1,59 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,41 (s, 4H).

[0282] ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ КОЛЬЦА AR^1 и AR^2

[0283] Промежуточное соединение 17: *N*-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



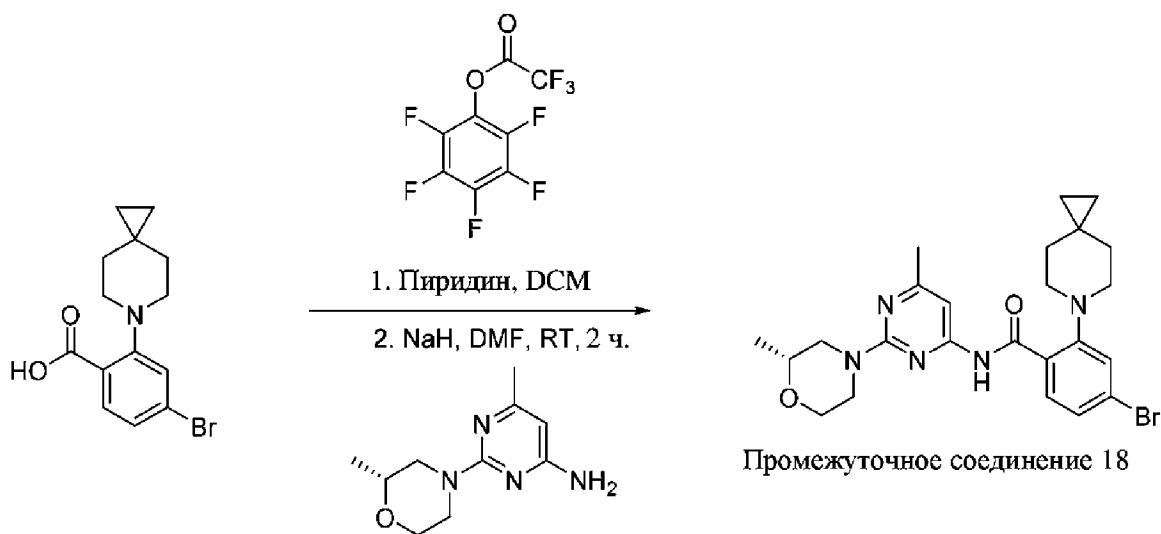
Промежуточное соединение 17

[0284] 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (50 вес. % раствора в EtOAc, 12,50 мл, 21,00 ммоль) и триэтиламин (2,93 мл, 21,00 ммоль) добавляли к суспензии 4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (3,0 г, 8,40 ммоль, пр. соедин. 12) и 2-хлор-6-метилпиримидин-4-амин (1,45 г, 10,08 ммоль, Aurum Pharmtech Inc.) в DCE (20 мл). Смесь нагревали до 85°C в течение 24 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (10 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с

помощью DCM (1x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в смеси 1:1 EtOAc/гептан и фильтровали с получением

N-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (3,61 г, 7,48 ммоль, выход: 89%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=8,29$ Гц, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,65-7,69 (m, 1 H) 3,05 (t, $J=5,39$ Гц, 4 H) 2,53 (s, 3 H) 1,61-1,88 (m, 4 H) 0,44 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 483,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0285] Промежуточное соединение 18: (*R*)-4-бром-*N*-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

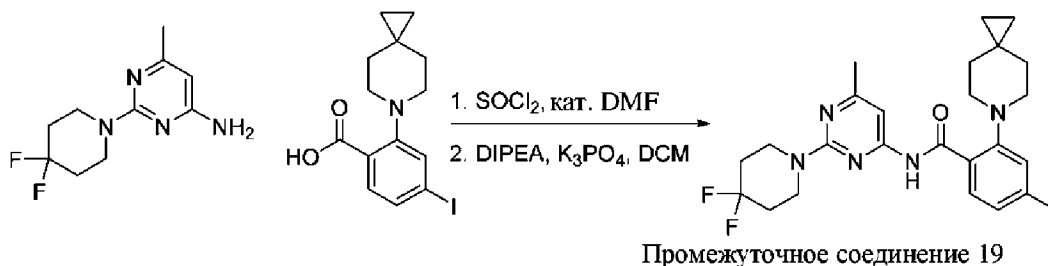


[0286] Стадия 1. В 100-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту (0,9 г, 2,90 ммоль, пр. соед. 12-1), пиридин (0,657 мл, 8,12 ммоль) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (0,717 г, 3,77 ммоль) в DCM (8 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без очистки. *Масса/заряд* (ESI): 476 и 478 ($\text{M}+1$).

[0287] Стадия 2. В 50-мл круглодонную колбу добавляли (*R*)-2-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)морфолин (0,223 г, 1,15 ммоль, пр. соед. 2), растворенный в *N,N*-диметилформамиде (6 мл), а затем гидрид натрия (0,084 г, 2,1 ммоль) при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. и затем ее обрабатывали перфторфенил-4-бром-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензоатом (0,5 г, 1,050 ммоль) при RT в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (2x30 мл), разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного материала. Его затем абсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 30% - 50% смеси EtOAc/гексаны с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 0,40 ммоль, выход: 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H

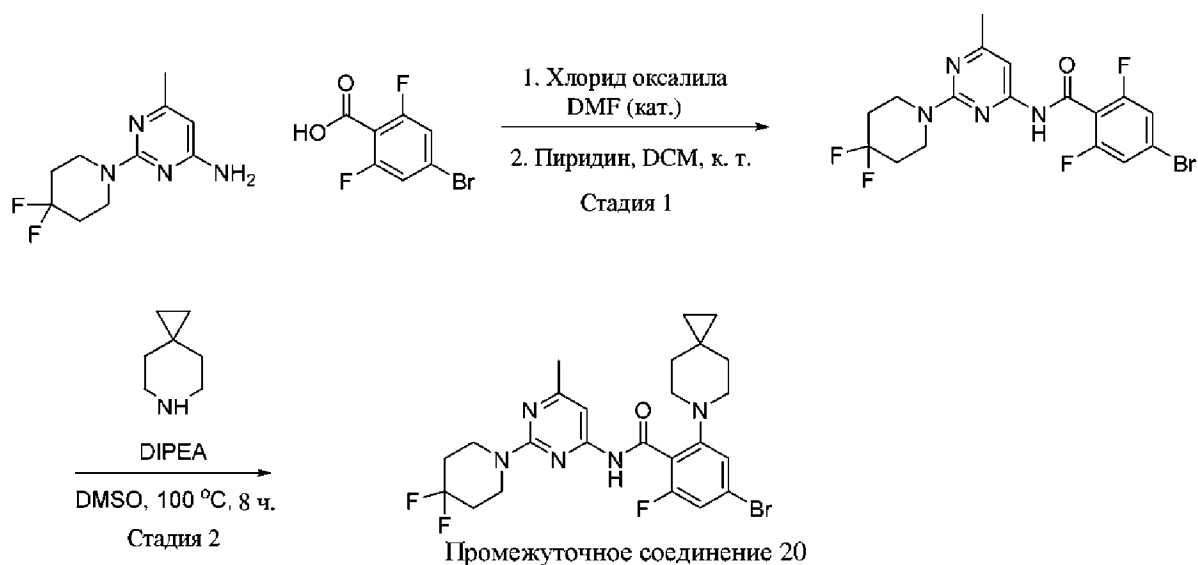
ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 13,19 (bs, 1H), 7,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,45 (t, $J=12$ Гц, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H) 3,10-2,90 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,14 (d, $J=6$ Гц, 3H), 0,36 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 500 и 502 (M+1).

[0288] Промежуточное соединение 19: *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0289] 4-Йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойную кислоту (150,0 г, 420 ммоль, пр. соед. 12) суспендировали в дихлорметане (1000 мл) в атмосфере аргона. Добавляли каталитический DMF (1,0 мл), а затем добавляли по каплям раствор хлорида тионила (54,6 г, 28 мл, 459 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в дихлорметане (500 мл) на протяжении 10 минут. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, смесь выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный материал подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×300 мл) и суспендировали в дихлорметане (300 мл) в атмосфере аргона. Добавляли трехосновный фосфат калия (267 г, 1,26 моль, Sigma-Aldrich Corporation), а затем раствор 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (100 г, 438 ммоль, пр. соед. 4) и *N,N*-диизопропилэтиламина (200 мл, 1,14 моль, Sigma-Aldrich Corporation) в DCM (300 мл, добавляли на протяжении 5 минут). Желтую смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенные твердые вещества суспендировали в дихлорметане (1 л) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали через фритту и твердые вещества промывали с помощью дополнительного количества дихлорметана (2×100 мл). Твердые вещества отбрасывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в ацетонитриле (750 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Суспензию фильтровали через стеклянную фритту и твердые вещества промывали с помощью дополнительного количества ацетонитрила (75 мл). Твердые вещества высушивали в потоке азота с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (186 г, 328 ммоль, выход: 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 13,38 (br s, 1 H) 7,72-7,87 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 3,91 (br s, 4 H) 2,99-3,06 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92-2,07 (m, 4 H) 1,62-1,85 (m, 4 H) 0,38 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 568,0 (M-H) $^+$.

[0290] Промежуточное соединение 20: 4-бром-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-фтор-6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

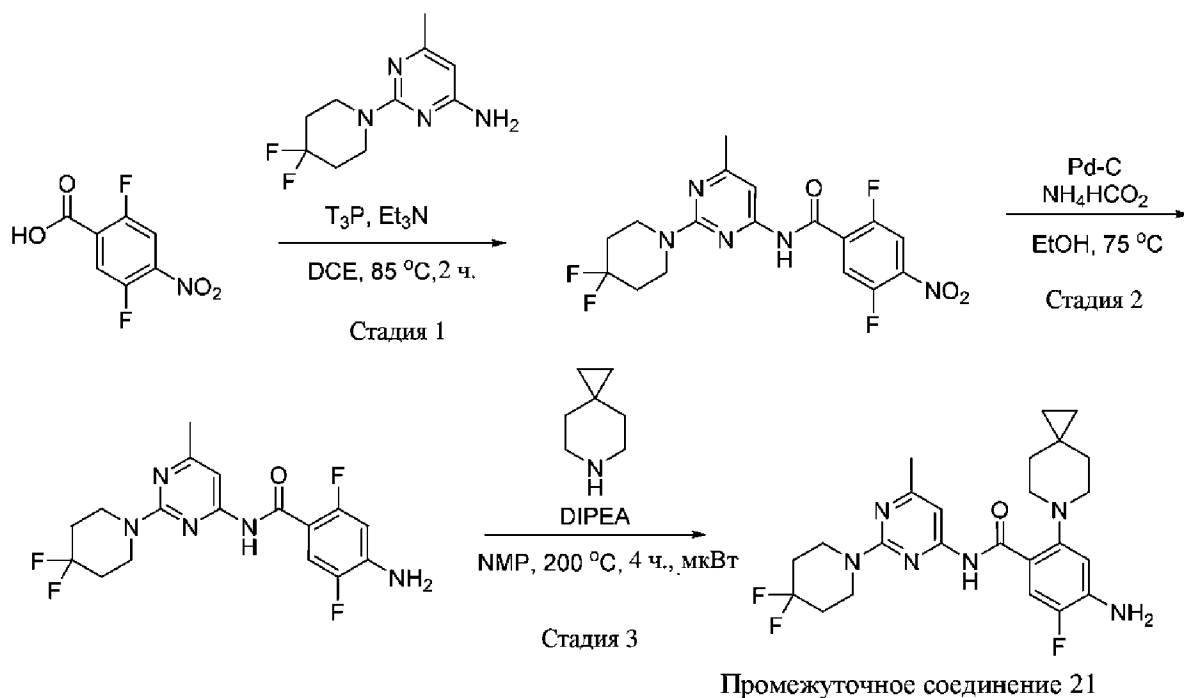


[0291] Стадия 1. К раствору 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (3,0 г, 12,7 ммоль, Apollo Scientific Ltd.) в THF (50 мл) добавляли хлорид оксалила (1,7 мл, 19,0 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Смесь перемешивали в течение 1 ч. затем растворитель удаляли под вакуумом с получением твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной характеристики. Твердое вещество растворяли в DCM (50 мл) и безводном пиридине (4,31 мл, 50,6 ммоль), а затем добавляли 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (2,89 г, 12,7 ммоль, пр. соедин. 4) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Добавляли EtOAc (200 мл) и смесь промывали насыщенным NH_4Cl (1x), водой (1x), соевым раствором (1x), высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла. Масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-40% смеси EtOAc/гептан с получением 4-бром-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензамида (1,36 г, 3,04 ммоль, выход: 24%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,24 (s, 1 H) 7,64 (d, $J=7,05$ Гц, 2 H) 7,19-7,37 (m, 1 H) 3,86 (br s, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,98 (br d, $J=11,40$ Гц, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 447,0, 449,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0292] Стадия 2. Смесь 4-бром-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензамида (0,65 г, 1,45 ммоль), 6-азаспиро[2.5]октана (0,18 г, 1,60 ммоль, Wuxi App Tech) и DIPEA (0,31 мл, 1,74 ммоль) в DMSO (2,5 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч. затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду, и полученную суспензию фильтровали, и полученное твердое вещество высушивали. Данное твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-15% смеси EtOAc/гептан с получением 4-бром-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-фтор-6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,23 г, 0,43 ммоль, выход: 28,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,86 (br s, 1 H) 7,30 (br s, 1 H) 7,21 (br d, $J=9,12$ Гц, 1 H) 7,10 (br s, 1 H) 3,88 (br s, 4 H) 3,05 (br s, 4 H) 2,32 (br s, 3 H) 1,77-2,04 (m, 4 H) 1,36 (br s, 4 H) 0,27 (s, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94,88 (s, 1 F) -113,60 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI):

538,2, 540,2 (M+H)⁺.

[0293] Промежуточное соединение 21: 4-амино-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0294] Стадия 1. Триэтиламин (3,11 мл, 22,2 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (50 вес. % в EtOAc, 13,2 мл, 22,2 ммоль) добавляли к раствору 2,5-дифтор-4-нитробензолкарбоновой кислоты (1,5 г, 7,39 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (1,69 г, 7,39 ммоль, пр. соедин. 4) в DCE (15 мл) и смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (15 мл), полученную двухфазную смесь разделяли и органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в DCM (15 мл), фильтровали и высушивали с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,5-дифтор-4-нитробензамида (3,05 г, 4,55 ммоль, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,15 (s, 1 H) 8,27 (dd, *J*=8,81, 5,91 Гц, 1 H) 7,99 (dd, *J*=10,57, 5,39 Гц, 1 H) 7,23 (br s, 1 H) 3,85 (br s, 3 H) 2,33 (s, 4 H) 1,89-2,05 (m, 4 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -95,11 (s, 1 F) -123,35 (s, 1 F) -123,40 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 414,2 (M+H)⁺.

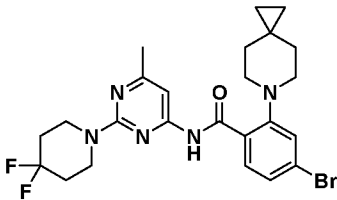
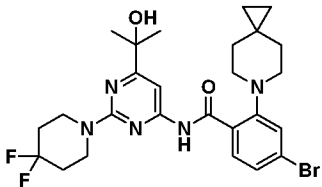
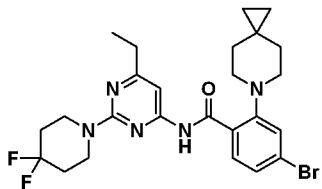
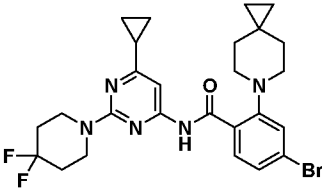
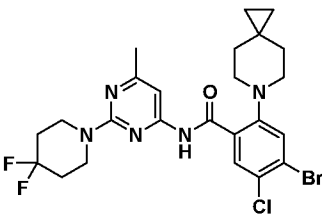
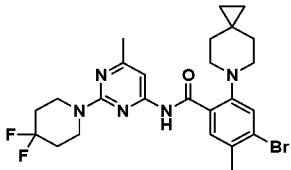
[0295] Стадия 2. Смесь *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,5-дифтор-4-нитробензамида (1,0 г, 2,42 ммоль) и палладия (10 вес. % на активированном угле, 0,45 г, 0,42 ммоль) помещали в атмосферу аргона и затем добавляли EtOH (15 мл), а затем формиат аммония (0,76 г, 12,1 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 10 мин., затем охлаждали до комнатной температуры. Палладий отфильтровывали с использованием CELITE® и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный осадок растворяли в EtOAc (10 мл) и раствор промывали водой (2×10 мл), солевым раствором (1×10 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под

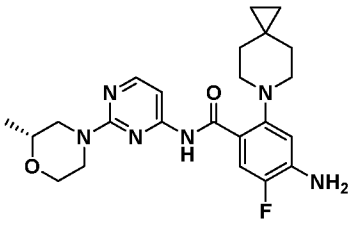
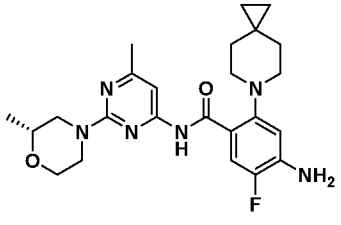
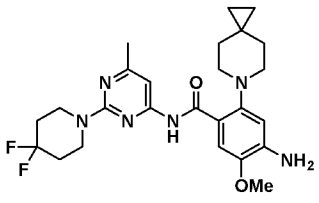
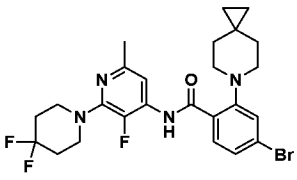
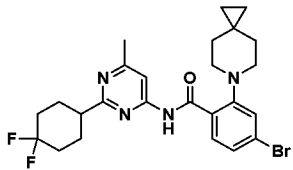
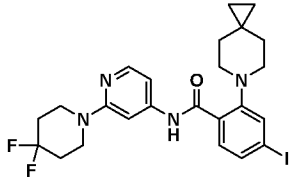
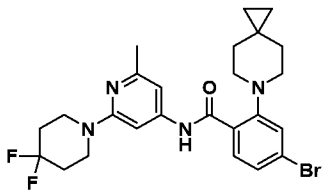
вакуумом с получением 4-амино-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензамида (0,93 г, 2,19 ммоль, выход: 91%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,68-9,80 (m, 1 H) 7,40 (dd, $J=11,61$, 6,84 Гц, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,54 (dd, $J=13,48$, 7,26 Гц, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 3,83-3,90 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 1,92-2,05 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -95,07 (s, 1 F) -116,10 (s, 1 F) -140,24 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 384,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0296] Стадия 3. Смесь 4-амино-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензамида (0,80 г, 2,09 ммоль), 6-азаспиро[2.5]октана (0,70 г, 6,26 ммоль, Wuxi App Tech) и DIPEA (1,1 мл, 6,26 ммоль) в NMP (4 мл) нагревали до 200°C в микроволновом реакторе в течение 4 ч. Добавляли воду (4 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин., фильтровали и собранное твердое вещество высушивали с получением белого твердого вещества. Данное твердое вещество растворяли в DCM, конденсировали с силикагелем и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-50% смеси EtOAc/гептан с получением 4-амино-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (702 мг, 1,48 ммоль, выход: 70,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,77 (s, 1 H) 7,64 (d, $J=12,85$ Гц, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 6,83 (d, $J=8,09$ Гц, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 3,90 (br t, $J=5,39$ Гц, 4 H) 2,91 (br s, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 1,88-2,04 (m, 4 H) 0,37 (s, 4 H). (Примечание: 4 протона не наблюдали). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94,73 (s, 1 F) -138,31 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 475,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0297] Таблица 5. Промежуточные соединения с 21-1 по 21-20 получали согласно подобным процедурам для пр. соед. 17-21

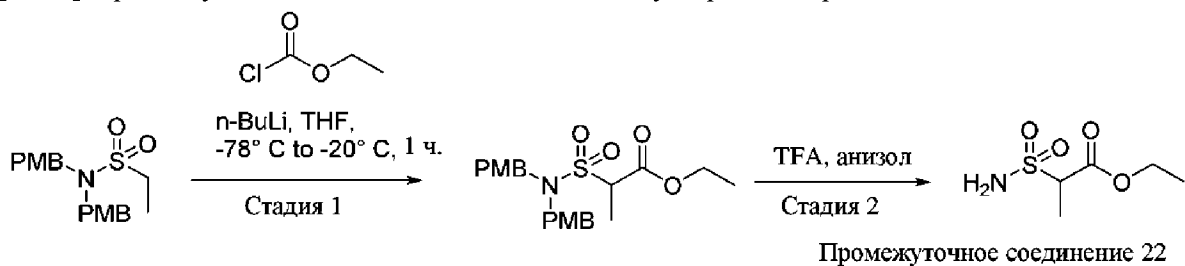
№ пр. соед.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
21-1		(<i>R</i>)-4-Бром- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	486,1/488,1
21-2		(<i>R</i>)-4-Йод- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	548,2

		азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
21-3		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	520,1/522,1
21-4		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	564,1/566,1
21-5		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-этилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	534,2/536,2
21-6		4-Бром- <i>N</i> -(6-циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	546,1/548,1
21-7		4-Бром-5-хлор- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	553,0/555,0
21-8		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-метил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	534,2/536,2

21-9		(<i>R</i>)-4-Амино-5-фтор- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	441,2
21-10		(<i>R</i>)-4-Амино-5-фтор- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	455,2
21-11		4-Амино- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-метокси-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	487,4
21-12		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-6-метилпиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	537,1/539,1
21-13		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	519,1/521,1
21-14		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	553,1
21-15		4-Бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	519,1/521,1

		ил)бензамид	
21-16		4-Йод- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	561,0
21-17		4-Бром- <i>N</i> -(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	435,0/437,0
21-18		<i>N</i> -(2-Хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	402,2
21-19		<i>N</i> -(2-Хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	434,4
21-20		<i>N</i> -(2-Хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	506,1

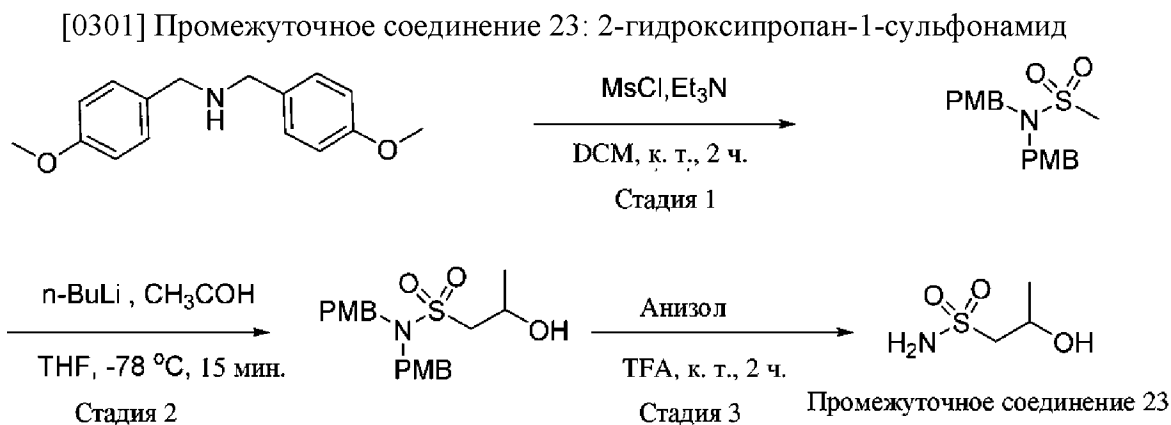
[0298] Промежуточное соединение 22: Этил-2-сульфамоилпропанат



[0299] Стадия 1. К раствору *N, N*-бис(4-метоксибензил)этансульфонамида (200,0 г, 572,0 ммоль) в тетрагидрофуране (4000 мл) медленно добавляли *n*BuLi (1,6 М в гексане,

608,0 мл, 973,0 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. Этилкарбонилхлорид (92,0 мл, 973,0 ммоль) в THF (50 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью HCl (1,5 н., 3000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×3000 мл). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала этил-2-(N, N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)пропаноата (250,0 г, чистота 60%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР показал желаемые пики, и перешли к следующей стадии без какой-либо очистки.

[0300] Стадия 2. К раствору этил-2-(N, N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)пропаноата (600,0 г, 1,4 моль) в трифторуксусной кислоте (2,50 л, 32,45 моль) добавляли анизол (500,0 мл, 4,57 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили с помощью 10% холодного водного раствора NaHCO_3 (3 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 25% этилацетата в гексанах с получением бледно-желтого твердого вещества (168 г), которое растворяли в DCM (1 л) и осаждали путем добавления гексанов (3000 мл). Твердое вещество фильтровали, высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (109,0 г, выход: 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,14 (s, 2H), 4,15 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,98 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). масса/заряд (ESI): 180,1 (M-H) $^{+}$.



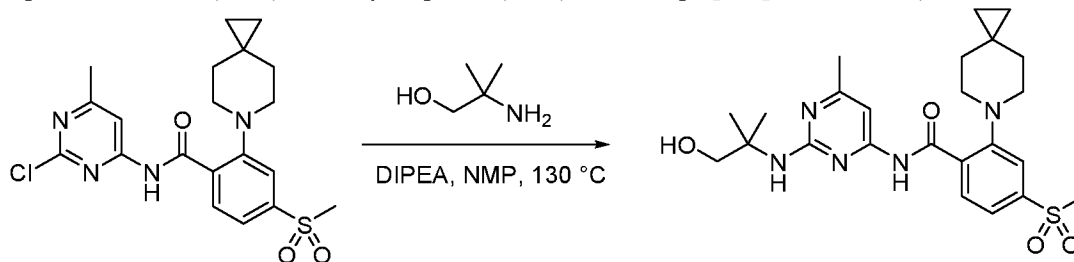
[0302] Стадия 1. Метансульфонилхлорид (1,73 мл, 22,3 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 5 мин. при 0°C к раствору бис(4-метоксипбензил)амин (5,0 г, 19,4 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и триэтиламина (8,12 мл, 58,3 ммоль) в DCM (40 мл). Смесь затем перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем добавляли 1 н. HCl (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали с помощью солевого раствора (1×50 мл), высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Масло растворяли в MeOH (50 мл) и частично концентрировали под вакуумом до образования густой суспензии. Суспензию

перемешивали в течение 30 мин., фильтровали и собирали твердое вещество, высушивали под вакуумом с получением *N, N*-бис(4-метоксибензил)метансульфонамида (5,11 г, 15,2 ммоль, выход: 78%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,19 (d, $J=8,50$ Гц, 4 H) 6,90 (d, $J=8,50$ Гц, 4 H) 4,19 (s, 4 H) 3,75 (s, 6 H) 2,89 (s, 3 H).

[0303] Стадия 2. *n*-Бутиллитий (4,10 мл, 6,56 ммоль) добавляли по каплям к раствору *N, N*-бис(4-метоксибензил)метансульфонамида (2,0 г, 5,96 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 10 мин., после чего к ней по каплям добавляли ацетальдегид (0,37 мл, 6,56 ммоль). Данную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. и затем баню при -78°C заменяли на баню при 0°C . Смесь перемешивали в течение 15 мин. и затем реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl . Добавляли EtOAc, полученную двухфазную смесь разделяли и органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла. Масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-70% градиента смеси EtOAc/гептан с получением 2-гидрокси-*N, N*-бис(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (1,84 г, 4,85 ммоль, выход: 81%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,16 (d, $J=8,50$ Гц, 4 H) 6,80-6,92 (m, 4 H) 4,99 (d, $J=5,18$ Гц, 1 H) 4,15-4,28 (m, 4 H) 4,01-4,13 (m, 1H) 3,74 (s, 6 H) 3,16 (dd, $J=13,99, 6,53$ Гц, 1 H) 3,04 (dd, $J=13,89, 5,39$ Гц, 1 H) 1,12-1,27 (m, 3 H). *масса/заряд* (ESI): 402,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0304] Стадия 3. Смесь 2-гидрокси-*N, N*-бис(4-метоксибензил)пропан-1-сульфонамида (1,84 г, 4,85 ммоль) и анизола (1,06 мл, 9,70 ммоль) в TFA (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученное масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-100% градиента смеси EtOAc/гептан с получением 2-гидроксипропан-1-сульфонамида (592 мг, 4,25 ммоль, выход: 88%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,70 (s, 2 H) 4,02-4,13 (m, 1 H) 3,50-3,25 (br s, 1H) 3,07-3,15 (m, 1 H) 2,98-3,06 (m, 1 H) 1,20 (d, $J=6,22$ Гц, 3 H).

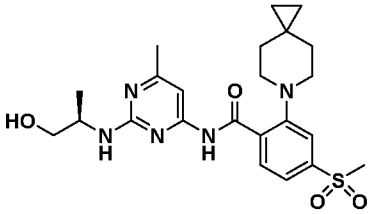
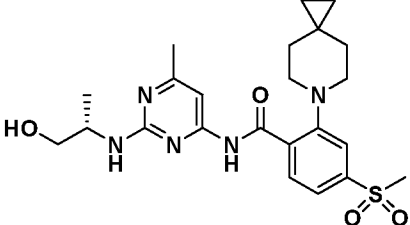
[0305] Пример 1. *N*-(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

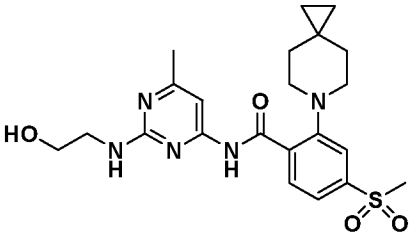
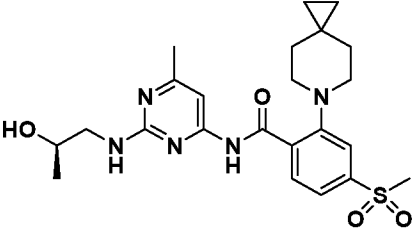
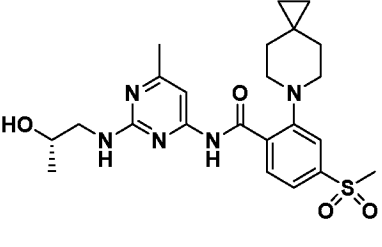
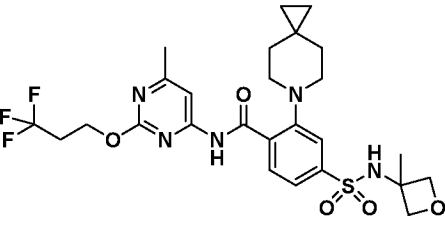
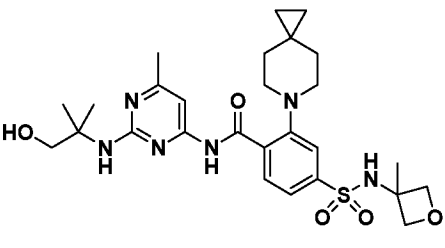


[0306] Смесь *N*-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (200 мг, 0,46 ммоль, пр. соедин. 21-19), 2-амино-2-метил-1-пропанола (180 мкл, 1,80 ммоль, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США) и DIPEA (200 мкл, 1,14 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали при 130°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (2×10 мл). Органический слой промывали с

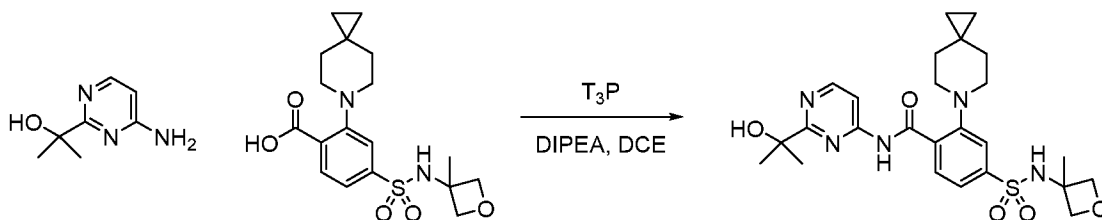
помощью солевого раствора (500 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с элюированием с помощью 0% - 70% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, 49%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,65-11,96 (m, 1H), 8,07-8,25 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 4,73-4,91 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 3H), 3,01-3,16 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,25-1,42 (m, 6H), 0,27-0,40 (m, 4H). *масса/заряд* (ESI): 487,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0307] Таблица 6. Соединения примеров с 1-1 по 1-7 получали согласно подобной процедуре, описанной для соединения примера 1

№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительного заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
1-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	474,0
1-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	474,0

1-3		<i>N</i> -(2-((2-Гидроксиэтил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	460,4
1-4		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	474,4
1-5		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	474,4
1-6		<i>N</i> -(6-Метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	584,2
1-7		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,4

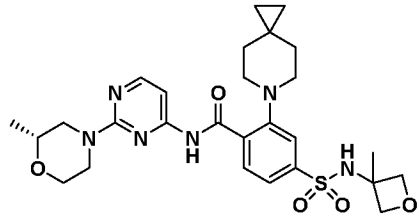
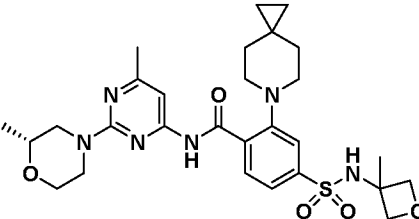
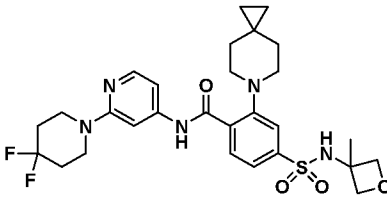
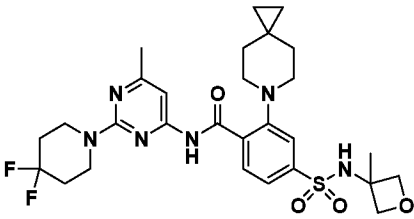
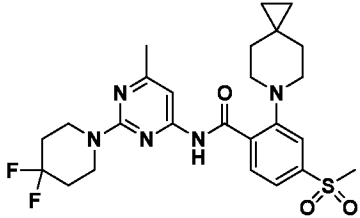
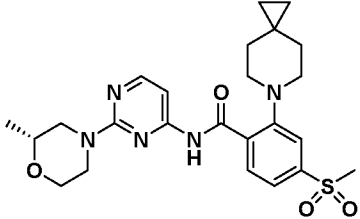
[0308] Пример 2. *N*-(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

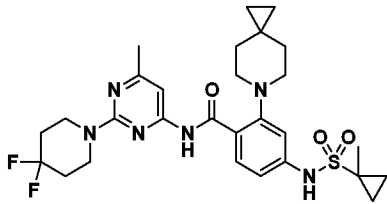


[0309] К раствору 4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (150 мг, 0,394 ммоль, пр. соед. 15) и 2-(4-аминопиридин-2-ил)пропан-2-ола (91 мг, 0,591 ммоль, AstaTech, Бристоль, штат Пенсильвания, США) в дихлорметане (2,6 мл) при 0°C добавляли 1-пропанфосоновый ангидрид (50% в этилацетате, 0,469 мл, 0,789 ммоль, Aldrich), а затем DIPEA (0,207 мл, 1,18 ммоль, Aldrich). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем, смесь затем разбавляли насыщенным NaHCO₃ (2 мл), а затем насыщенным NH₄Cl (7 мл). Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали *N*-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил)-4-(*N*-(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (45 мг, 0,087 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,54 (br d, *J*=3,5 Гц, 1H), 8,24 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,08 (br d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,55 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,13 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,08 (br t, *J*=5,2 Гц, 4H), 1,70 (br s, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,41 (s, 3H), 0,38 (s, 4H). масса/заряд (ESI): 516,2 (M+H)⁺.

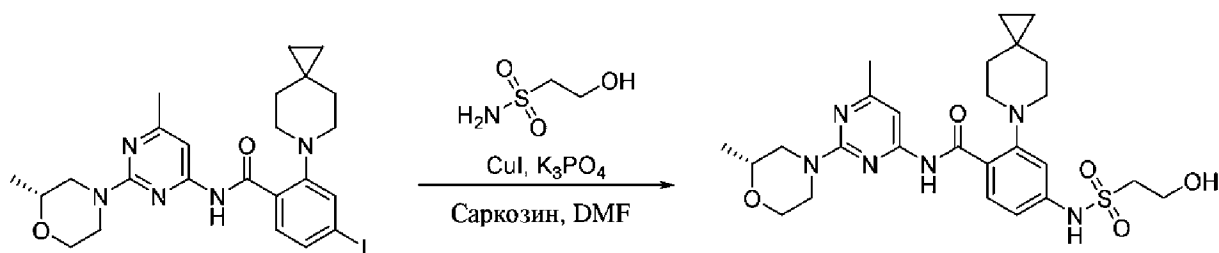
Таблица 7. Соединения примеров с 2-1 по 2-8 получали согласно подобной процедуре, описанной для соединения примера 2

№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительн о заряженных ионов) масса/заряд
2-1		<i>N</i> -(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-метилпиридин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	530,2

2-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	557,2
2-3		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	571,2
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	576,2
2-5		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	591,2
2-6		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	520,0
2-7		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	486,1

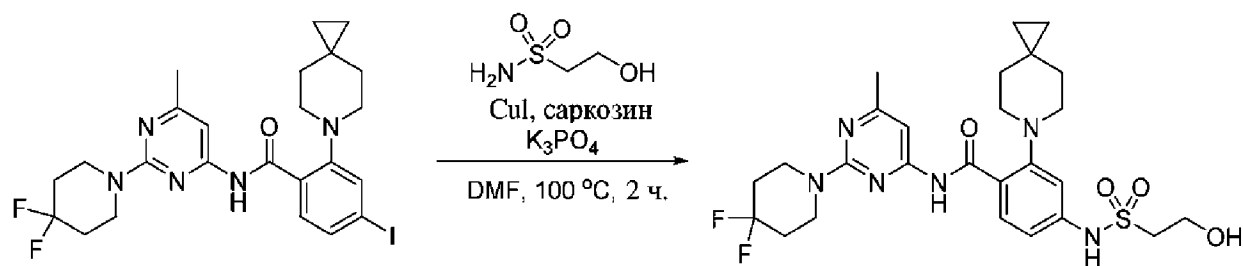
2-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	575,4
-----	---	--	-------

[0310] Пример 3. (*R*)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-*N*-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



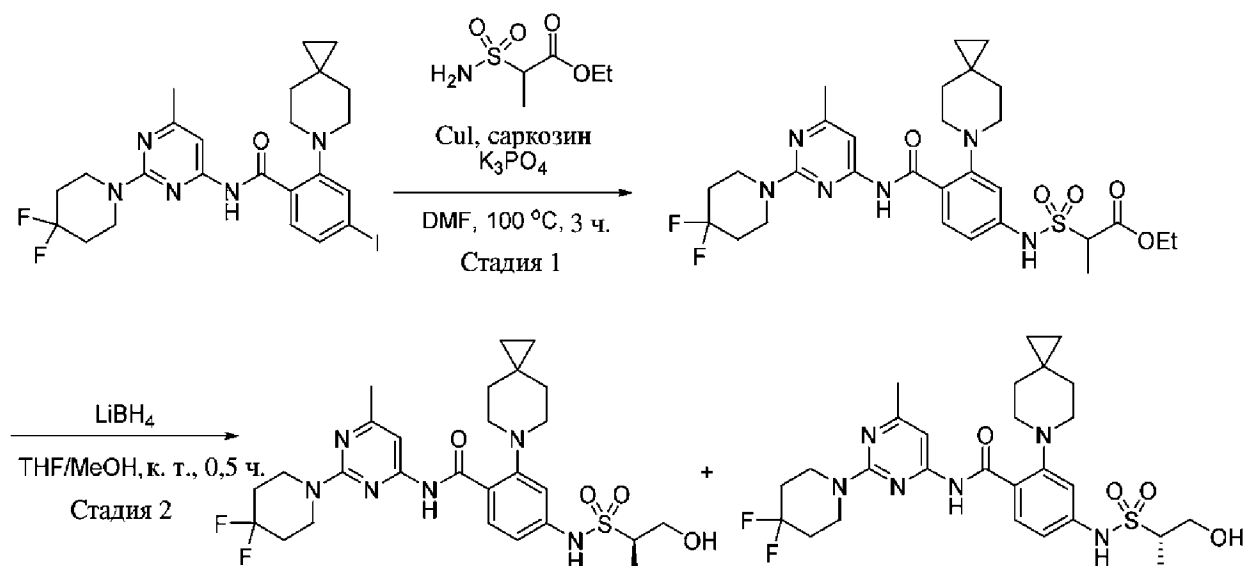
[0311] Трехосновный фосфат калия (9,89 г, 46,6 ммоль, Sigma-Aldrich), йодид меди(I) (0,710 г, 3,73 ммоль, Sigma-Aldrich), 2-гидроксиэтан-1-сульфонамид (1,166 г, 9,32 ммоль, Wuxi Apptec, Китай), саркозин (0,830 г, 9,32 ммоль) и (*R*)-4-йод-*N*-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (5,1 г, 9,32 ммоль, пр. соед. 21-2) объединяли в трехгорлой колбе в атмосфере аргона. Добавляли сухой дегазированный DMF (20 мл) и смесь нагревали до 110°C с перемешиванием в верхней части в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщенный хлорид аммония (75 мл), воду (200 мл) и этилацетат (200 мл). Фазы смешивали и разделяли и органическую фазу высушивали с помощью солевого раствора (75 мл), после чего ее выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенные твердые вещества перемешивали в кипящем этаноле (15 мл) в течение 10 минут, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через фритту из спеченного стекла. Твердые вещества высушивали на фритте, затем суспендировали в воде (75 мл) и нагревали до 80°C. Через 10 минут смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через фритту из спеченного стекла. Твердые вещества высушивали в потоке азота с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 6,06 ммоль, выход: 65,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,23 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 6H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 4H), 1,17 (d, *J*=6,0 Гц, 3H), 0,39 (s, 4H). масса/заряд (ESI): 545,2 (M+H)+.

[0312] Пример 4. *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0313] Смесь 2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (1,28 г, 10,3 ммоль, Wuxi AppTec), йодида меди(I) (0,49 г, 2,56 ммоль), трехосновного фосфата калия (5,44 г, 25,6 ммоль) и саркозина (0,48 г, 5,13 ммоль) помещали в 100-мл круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли безводный DMF (20 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение 5 минут. *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (2,91 г, 5,13 ммоль, пр. соед. 19) добавляли в виде твердого вещества и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл) и воду (20 мл), полученную двухфазную смесь разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты затем промывали водой (2х), смесью 9:1 NH₄Cl/NH₄OH (водн.), соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла. Масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-50% градиента смеси EtOAc/гептан, затем подвергали изократическому элюированию 50% смеси EtOAc/гептан с получением грязно-белого твердого вещества. Данное твердое вещество суспендировали в метаноле, фильтровали и высушивали с получением белого твердого вещества. Данное твердое вещество затем суспендировали в воде, перемешивали в течение 24 ч., фильтровали и высушивали под вакуумом с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (1,55 г, 2,75 ммоль, выход: 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,37 (s, 1 H) 10,03-10,52 (m, 1 H) 8,06 (d, *J*=8,71 Гц, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,87 Гц, 1 H) 7,15 (dd, *J*=8,71, 1,87 Гц, 1 H) 4,73-5,14 (m, 1 H) 3,92 (br t, *J*=5,39 Гц, 4 H) 3,77 (t, *J*=6,43 Гц, 2 H) 3,34-3,40 (m, 2 H) 2,98 (br t, *J*=4,56 Гц, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,93-2,07 (m, 4 H) 1,58-1,85 (m, 4 H) 0,40 (s, 4 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -94,74 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 565,2 (M+H)⁺.

[0314] Примеры 5-1 и 5-2. (*R*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид и (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0315] Стадия 1. Смесь этил-2-сульфамойлпропаноата (1,44 г, 7,93 ммоль, пр. соед. 22), йодида меди(I) (0,503 г, 2,64 ммоль, Strem), саркозина (0,47 г, 5,29 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) и фосфата калия (4,49 г, 21,2 ммоль) в DMF (15 мл) помещали в атмосферу аргона и нагревали до 50°C в течение 5 мин. Добавляли *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (3,0 г, 5,29 ммоль, пр. соед. 19) и смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (50 мл), IPA (5 мл) и воду (50 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и объединенные экстракты затем промывали водой (2×50 мл), смесью 9:1 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1×50 мл), высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла. Неочищенное масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием предварительно загруженной колонки с силикагелем Redi-Sep (80 г) с элюированием с помощью 0-50% градиента смеси EtOAc/гептан с получением этил-2-(*N*-(4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамойл)пропаноата (2,76 г, 4,45 ммоль, выход: 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 10,69 (br s, 1 H) 8,07 (d, $J=8,71$ Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=1,87$ Гц, 1 H) 7,17 (dd, $J=8,60, 1,97$ Гц, 1 H) 4,06 (qd, $J=7,08, 4,87$ Гц, 2 H) 3,92 (br t, $J=5,49$ Гц, 4 H) 2,98 (br t, $J=4,77$ Гц, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,85-2,06 (m, 5 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,48 (d, $J=6,84$ Гц, 3 H) 1,14 (t, $J=7,05$ Гц, 3 H) 0,39 (s, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94,75 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 621,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0316] Стадия 2. В 250-мл круглодонную колбу добавляли этил-2-(*N*-(4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамойл)пропаноат (10,39 г, 16,74 ммоль) и раствор борогидрида лития (2,0 М в THF, 16,7 мл, 33,5 ммоль, Sigma-Aldrich Corporation) в THF (100 мл). Медленно добавляли метанол (4,29 мл, 134 ммоль) на протяжении 5 мин. и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Медленно добавляли 1 н. HCl

(20 мл), а затем EtOAc (20 мл) и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1×25 мл) и объединенные экстракты промывали насыщенным NaHCO₃ (1×50 мл), соевым раствором (1×50 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 8,9 г рацемической смеси. Данный материал разделяли с помощью препаративной SFC с использованием колонки Chiral Tech AD (250 X 30 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 85% жидкого CO₂ и 15% MeOH с 0,2% TEA с использованием скорости потока, составляющей 150 мл/мин., с получением приведенного ниже.

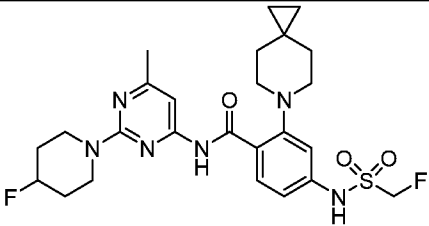
[0317] Пример 5-1. (*R*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид.

Первый пик элюирования (3,50 г, 6,05 ммоль, выход: 36,1%, >99% ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,36 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,50 Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,87 Гц, 1 H) 7,17 (dd, *J*=8,71, 2,07 Гц, 1H) 3,88-3,97 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=10,99, 4,35 Гц, 1 H) 3,37-3,54 (m, 1 H) 3,25-3,30 (m, 1 H) 2,97 (br t, *J*=4,77 Гц, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,84-2,06 (m, 4 H) 1,57-1,84 (br s, 4 H) 1,30 (d, *J*=6,84 Гц, 3 H) 0,39 (s, 4 H). 2 взаимозаменяемых протона не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -94,74 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 579,2 (M+H)⁺.

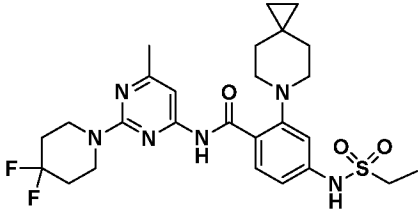
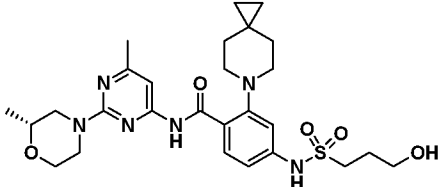
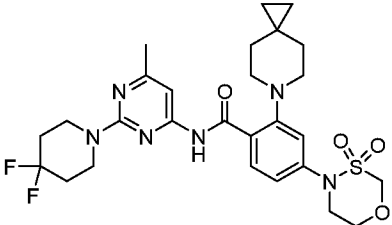
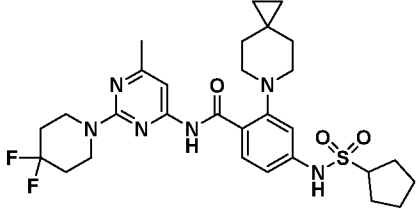
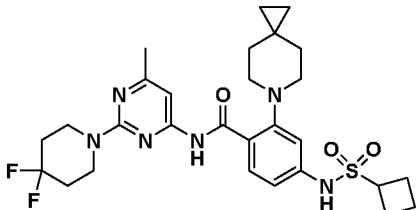
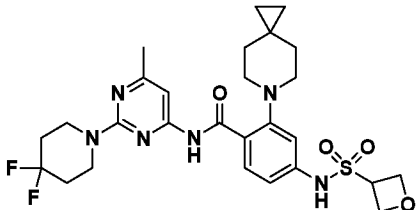
[0318] Пример 5-2. (*S*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид.

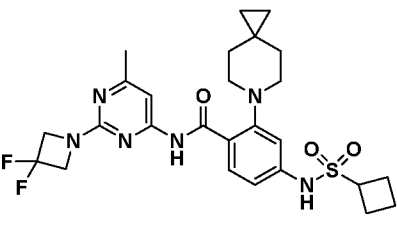
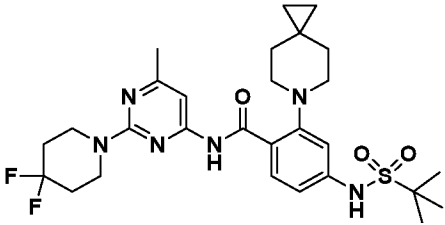
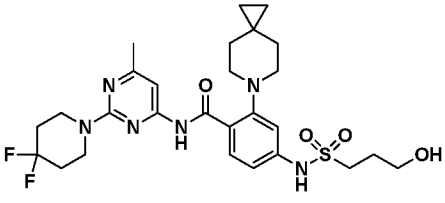
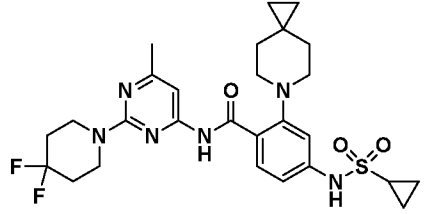
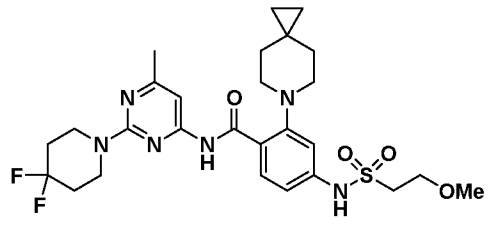
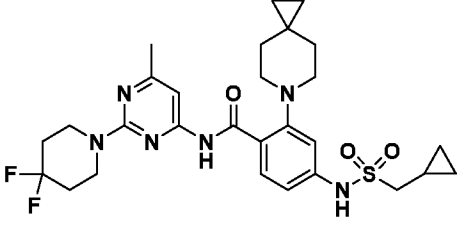
Второй пик элюирования (2,66 г, 4,60 ммоль, выход: 27,5%, 98,9% ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,50 Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,07 Гц, 1 H) 7,17 (dd, *J*=8,60, 1,97 Гц, 1H) 3,88-3,97 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=10,99, 4,35 Гц, 1 H) 3,50 (dd, *J*=10,99, 7,46 Гц, 1 H) 3,25-3,32 (m, 1 H) 2,97 (br t, *J*=4,77 Гц, 4 H) 2,31 (s, 3H) 1,83-2,06 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,30 (d, *J*=6,84 Гц, 3 H) 0,39 (s, 4 H). 2 взаимозаменяемых протона не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -94,75 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 579,2 (M+H)⁺. Стереохимию назначали произвольно.

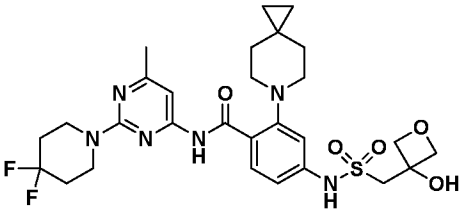
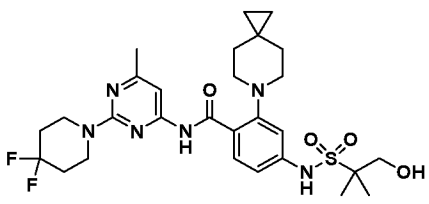
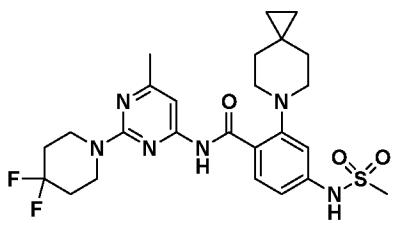
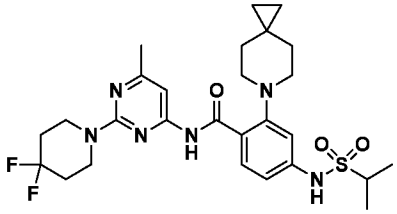
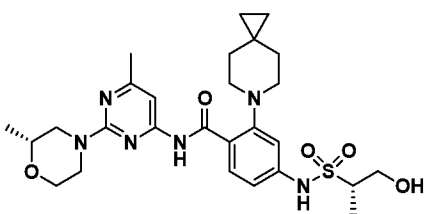
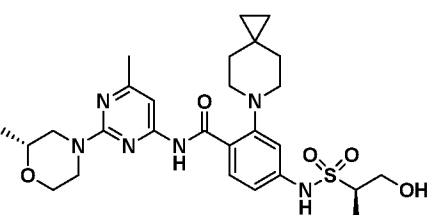
Таблица 8. Соединения примеров с 6-1 по 6-40 получали согласно подобной процедуре для соединений примеров с 3 по 5-2

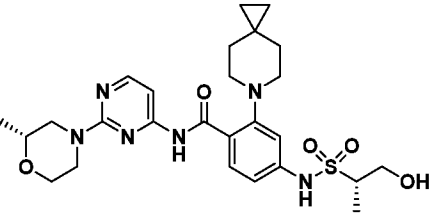
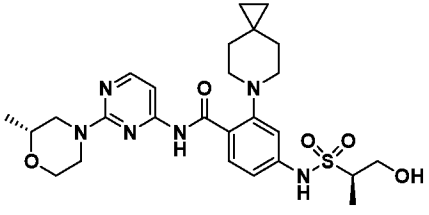
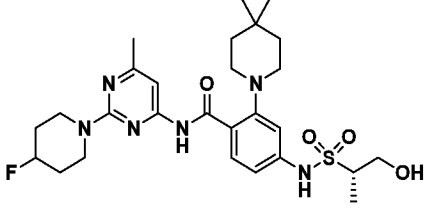
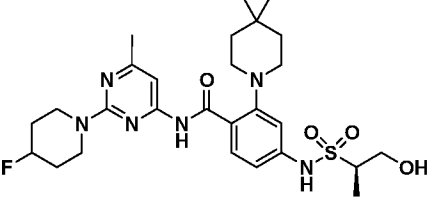
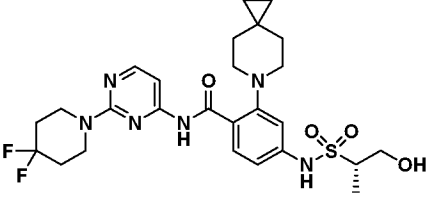
№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
6-1		4- (((Фторметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-фторпиперидин-1-ил)- 6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-	535,3

		азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
6-2		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((фторметил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	553,3
6-3		(<i>R</i>)-4-((Фторметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	533,2
6-4		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	531,2
6-5		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	515,2
6-6		(<i>R</i>)-4-(Этилсульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	529,2

6-7		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	549,2
6-8		(R)-4-((3-Гидроксипропил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
6-9		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(3,3-диоксидо-1,3,4-оксатиазинан-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	577,2
6-10		4-(Циклопентансульфонамидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	589,3
6-11		4-(Циклобутансульфонамидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	575,2
6-12		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	577,2

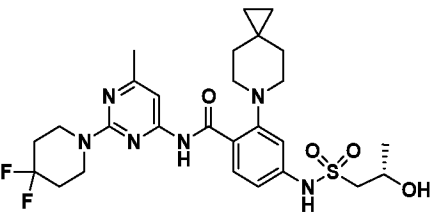
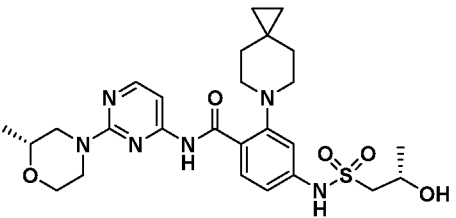
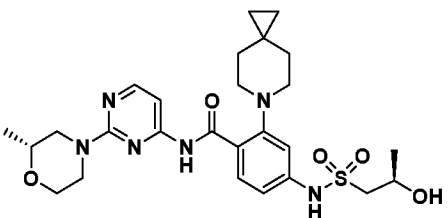
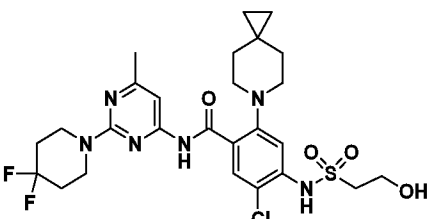
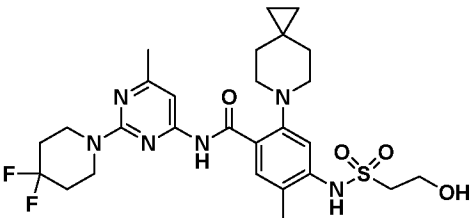
6-13		4-(Циклобутансульфонамидо)- N-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,2
6-14		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 4-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	577,3
6-15		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 4-((3-гидроксипропил)сульфонамидо)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	579,2
6-16		4-(Циклопропансульфонамидо)- N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	561,2
6-17		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 4-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	579,9
6-18		4-((Циклопропилметил)сульфон амидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	575,2

		ил)бензамид	
6-19		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	607,2
6-20		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1,1-диметилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	593,2
6-21		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	535,2
6-22		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	563,2
6-23-1		4-(((<i>S</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
6-23-2		4-(((<i>R</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2

		6-ил)бензамид	
6-24-1		4-(((<i>S</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	545,2
6-24-2		4-(((<i>R</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	545,2
6-25-1		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	561,2
6-25-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	561,2
6-26-1		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	565,2

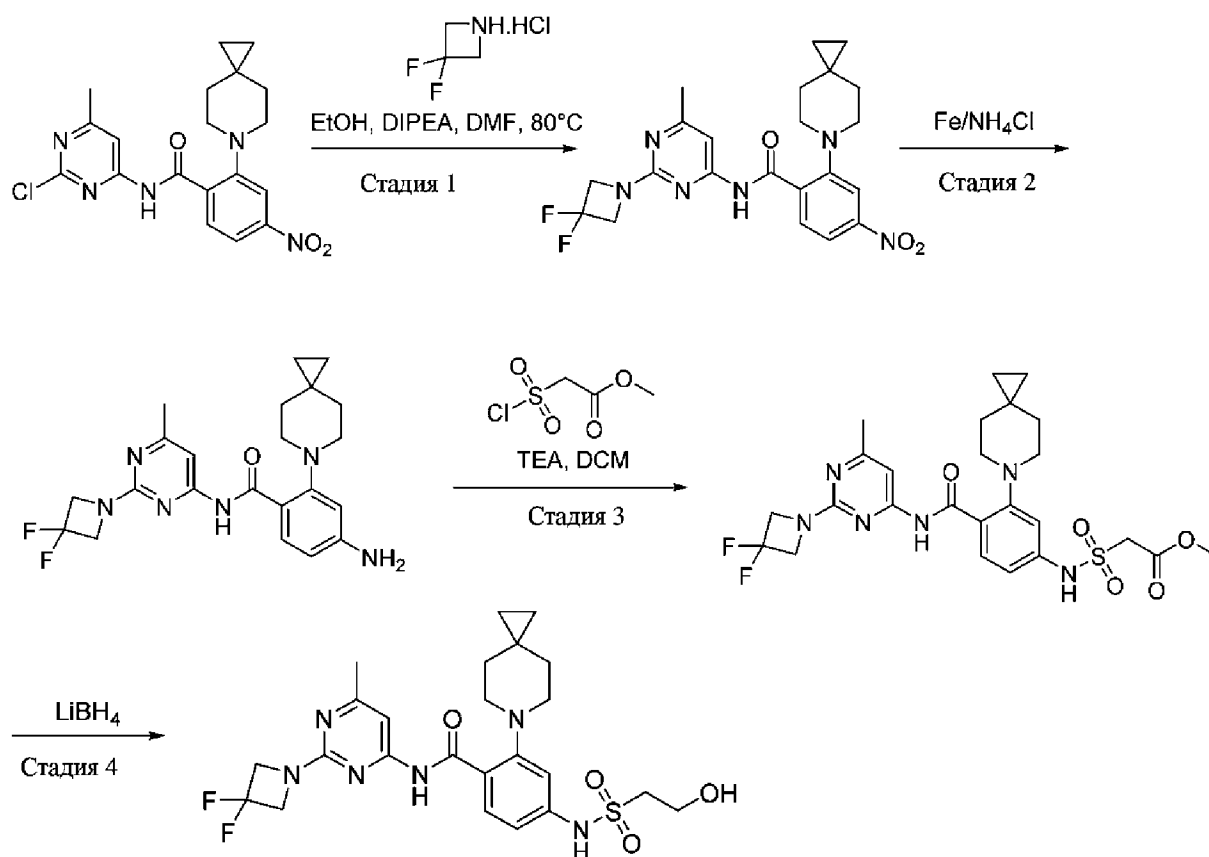
6-26-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	565,2
6-27-1		4-(((<i>R</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
6-27-2		4-(((<i>S</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
6-28-1		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	572,2
6-28-2		(<i>S</i>)-4-((2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	572,2

6-29		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	550,2
6-30		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	564,2
6-31-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(1-гидроксиэтил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	605,2
6-31-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(1-гидроксиэтил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	605,2
6-32-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	579,1

6-32-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4- Дифторпиперидин-1-ил)-6- метилпиримидин-4-ил)-4-((2- гидроксипропил)сульфонамид о)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	579,1
6-33-1		4-(((<i>S</i>)-2- Гидроксипропил)сульфонамид о)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2- метилморфолино)пиримидин- 4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан- 6-ил)бензамид	545,2
6-33-2		4-(((<i>R</i>)-2- Гидроксипропил)сульфонамид о)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2- метилморфолино)пиримидин- 4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан- 6-ил)бензамид	545,2
6-34		5-Хлор- <i>N</i> -(2-(4,4- дифторпиперидин-1-ил)-6- метилпиримидин-4-ил)-4-((2- гидроксиэтил)сульфонамидо)- 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	599,2
6-35		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1- ил)-6-метилпиримидин-4-ил)- 4-((2- гидроксиэтил)сульфонамидо)- 5-метил-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	579,2

6-36		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-5-метокси-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	595,2
6-37		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	609,1
6-38		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-этилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	579,2
6-39		<i>N</i> -(6-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	591,2
6-40		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	589,3

[0319] Пример 7. *N*-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0320] Стадия 1. Раствор *N*-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,3 г, 0,747 ммоль, пр. соедин. 21-18), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (0,145 г, 1,120 ммоль, Combi-Blocks) и DIPEA (0,261 мл, 1,49 ммоль) в DMF (0,5 мл) и этаноле (1 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с элюированием с помощью 30% - 50% этилацетата в петролейном эфире с получением *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (180 мг, 0,393 ммоль, выход: 52,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 8,47 (d, *J*=8,7 Гц, 1 H), 8,25 (d, *J*=2,2 Гц, 1 H), 8,17 (dd, *J*=8,7, 2,2 Гц, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 3,79-3,66 (m, 4 H), 3,17 (t, *J*=5,4 Гц, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 1,28 (s, 4 H), 0,50 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 459,2 (M+H)⁺.

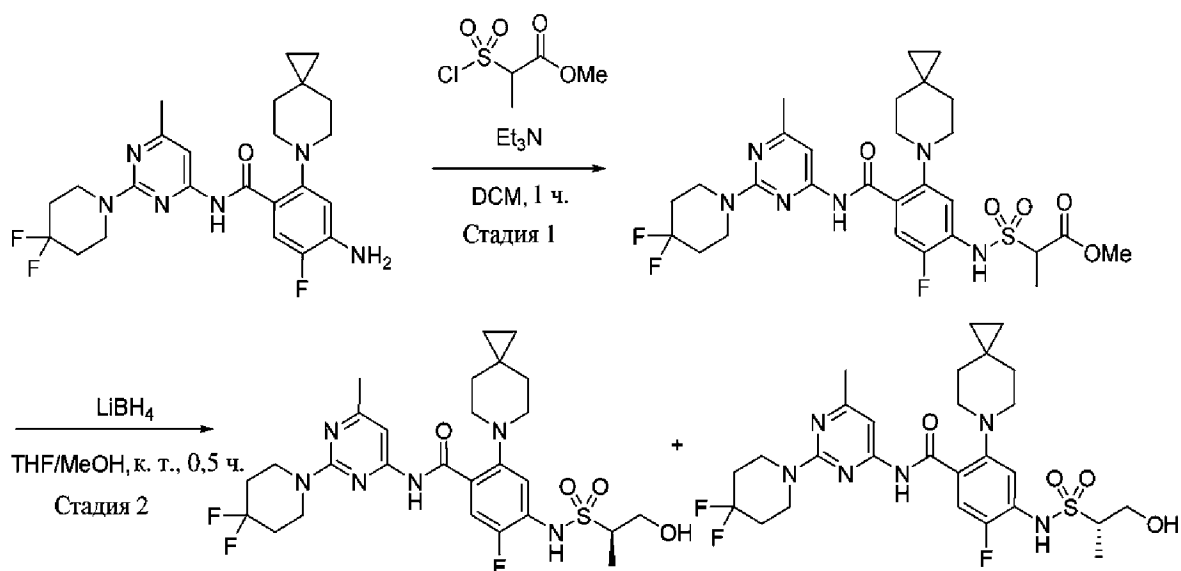
[0321] Стадия 2. К раствору *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-нитро-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,18 г, 0,39 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (8 мл) добавляли железный порошок (0,066 г, 1,18 ммоль) и хлорид аммония (0,063 г, 1,18 ммоль). Затем смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч., после чего ее фильтровали через подушку CELITE® и промывали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Фильтрат промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-амино-*N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-

метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,12 г, 0,280 ммоль, выход: 71,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Его использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 429,2 (M+H)⁺.

[0322] Стадия 3. К раствору 4-амино-*N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,120 г, 0,280 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли Et₃N (0,078 мл, 0,560 ммоль) и метил-2-(хлорсульфонил)ацетат (0,058 г, 0,336 ммоль, Combi-blocks) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., после чего ее гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-(*N*-(4-((2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамоил)ацетата (140 мг, 0,25 ммоль, выход: 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Его использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI): 565,2 (M+H)⁺.

[0323] Стадия 4. Раствор метил-2-(*N*-(4-((2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамоил)ацетата (130 мг, 0,230 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали с помощью LiBH₄ (230 мкл, 0,460 ммоль) при -30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с элюированием с помощью градиента 20% - 100% EtOAc в гексанах с получением *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (60 мг, 0,112 ммоль, выход: 48,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,55 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,7 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,28 (d, *J*=2,2 Гц, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,45 (d, *J*=12,3 Гц, 4 H), 3,76 (t, *J*=6,4 Гц, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,57 (s, 1 H), 2,97 (t, *J*=5,4 Гц, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,74 (br s, 4 H), 0,40 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 537,2 (M+H)⁺.

[0324] Примеры 8-1 и 8-2. (*R*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид и (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0325] Стадия 1. Метил-2-(хлорсульфонил)пропаноат (177 мг, 0,95 ммоль, енамин) добавляли к раствору 4-амино-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,41 г, 0,86 ммоль, пр. соед. 21) и триэтиламина (0,18 мл, 1,30 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч., затем смесь концентрировали под вакуумом и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием предварительно загруженной колонки с силикагелем Redi-Sep (12 г) с элюированием с помощью 25% градиента смеси EtOAc/гептан с получением метил-2-(*N*-(4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-2-фтор-5-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамоил)пропаноата (0,54 г, 0,48 ммоль, выход: 54,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,71 (s, 1 H) 10,66 (br s, 1 H) 7,88 (d, $J=11,61$ Гц, 1 H) 7,60 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,38 (d, $J=7,05$ Гц, 1 H) 3,88-3,96 (m, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 2,98 (br t, $J=4,56$ Гц, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 1,92-2,07 (m, 4 H) 1,57-1,91 (m, 4 H) 1,52 (d, $J=6,84$ Гц, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -94,77 (s, 1 F) -126,39 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 625,2 (M+H) $^+$.

[0326] Стадия 2. Метанол (0,10 мл, 2,52 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-2-(*N*-(4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-2-фтор-5-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфамоил)пропаноата (192 мг, 0,31 ммоль) и борогидрида лития (2,0 М в THF, 0,35 мл, 0,69 ммоль) в THF (2,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли водный NH_4Cl . Продукт экстрагировали в EtOAc (2x) и объединенные экстракты высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рацемического продукта в виде твердого вещества. Данный материал разделяли с помощью препаративной SFC с использованием колонки OD (250×21 мм, 5 мм) и колонки OD (150 X 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 90% жидкого CO_2 и смеси 10% EtOH/0,2% триэтиламина с использованием скорости потока, составляющей 80 мл/мин., с получением приведенного ниже.

[0327] Пример 8-1. (*R*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-

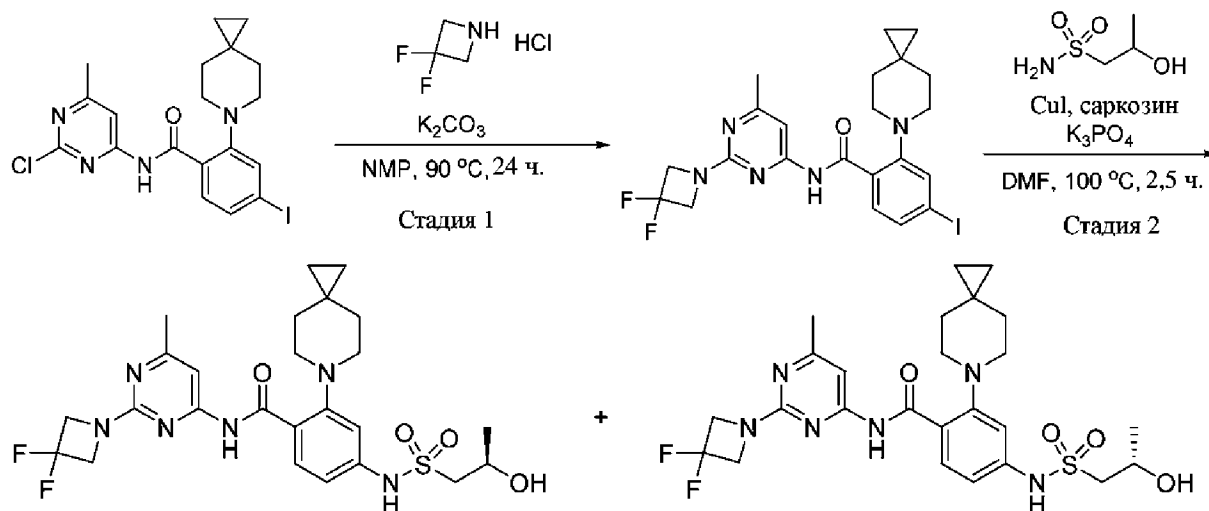
5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Первый пик элюирования (94 мг, 0,16 ммоль, выход: 33,2%, >99% ee). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,74 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=11,82$ Гц, 1 H) 7,58 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 3,77-3,96 (m, 6 H) 3,37 -3,54 (m, 1 H) 3,22-3,30 (m, 1 H) 2,88-3,05 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92-2,05 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,31 (d, $J=6,84$ Гц, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm -94,77 (s, 1 F) -127,36 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 597,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0328] Пример 8-2. (*S*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Второй пик элюирования (102 мг, 0,17 ммоль, выход: 36,1%, 98,4% ee). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,74 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=11,82$ Гц, 1 H) 7,58 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 3,77-3,96 (m, 6 H) 3,37 -3,54 (m, 1 H) 3,22-3,30 (m, 1 H) 2,88-3,05 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92-2,05 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,31 (d, $J=6,84$ Гц, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm -94,76 (s, 1 F) -127,73 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 597,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Стереохимию назначали произвольно.

[0329] Таблица 9. Соединения примеров с 9-1 по 9-2 получали согласно подобной процедуре для соединений примеров с 8-1 по 8-2

№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
9-1		(<i>R</i>)-5-Фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	549,2
9-2		(<i>R</i>)-5-Фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	563,2

[0330] Примеры 10-1 и 10-2. (*R*)-*N*-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид и (*S*)-*N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0331] Стадия 1. Смесь *N*-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (2,0 г, 4,14 ммоль, пр. соедин. 17), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (1,07 г, 8,29 ммоль, Combi-Blocks Inc.) и карбоната калия (1,72 г, 12,4 ммоль, Combi-Blocks, Inc.) в NMP (10 мл) нагревали до 90°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли EtOAc (10 мл) и затем смесь промывали водой (1×10 мл), 1 н. HCl (1×10 мл) и соевым раствором (1×10 мл). Смесь затем высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Твердое вещество затем суспендировали в MeOH и фильтровали, затем высушивали под вакуумом с получением *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (1,16 г, 2,15 ммоль, выход: 51,9%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 7,79-7,86 (m, 2 H) 7,73-7,77 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 4,43 (t, *J*=12,44 Гц, 4 H) 3,02 (br t, *J*=5,08 Гц, 4 H) 2,31-2,38 (m, 3 H) 1,65-1,82 (m, 4 H) 0,39 (s, 4 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -99,09 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 540,0 (M+H)⁺.

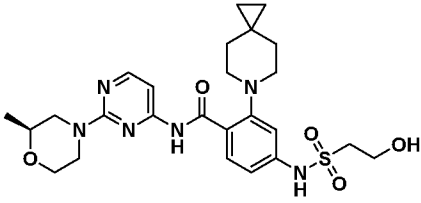
[0332] Стадия 2. Смесь 2-гидроксипропан-1-сульфонамида (206 мг, 1,48 ммоль, пр. соедин. 23), йодида меди(I) (71 мг, 0,37 ммоль), саркозина (66 мг, 0,74 ммоль) и фосфата калия (787 мг, 3,71 ммоль) помещали в атмосферу аргона, помещали в безводный DMF (3 мл) и нагревали до 50°C в течение 5 мин. За раз добавляли *N*-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (0,40 г, 0,74 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 2,5 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и продукт экстрагировали в EtOAc (2х). Объединенные экстракты промывали водой (2х), смесью 9:1 насыщенный NH₄Cl/NH₄OH (1х), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рацемического продукта в виде масла. Данный материал разделяли с помощью

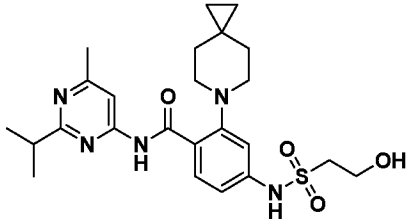
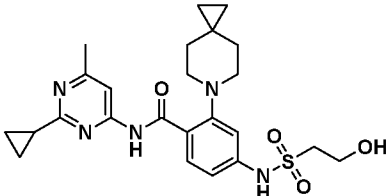
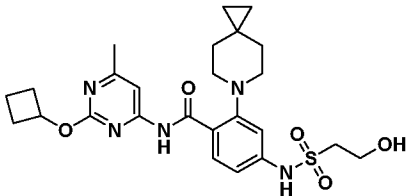
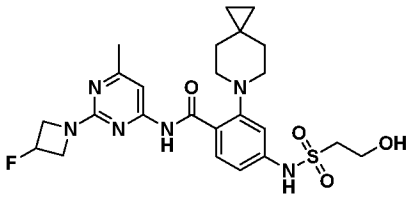
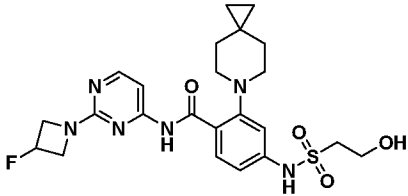
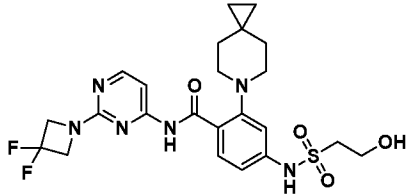
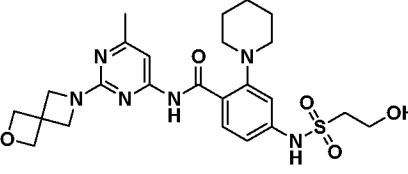
препаративной SFC с использованием колонки IF (250×301 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 75% жидкого CO₂ и 25% MeOH с использованием скорости потока, составляющей 130 мл/мин., с получением приведенного ниже.

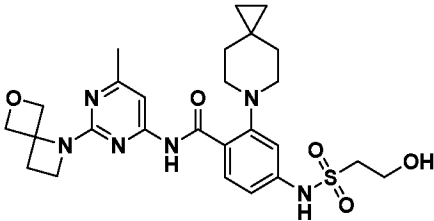
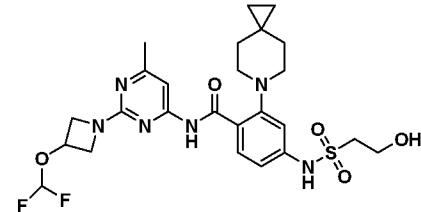
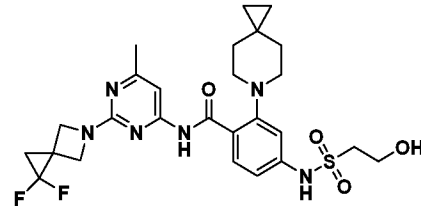
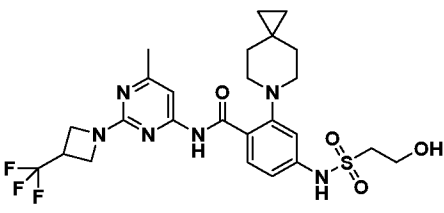
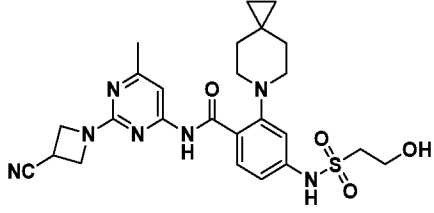
[0333] Пример 10-1. (*R*)-*N*-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Первый пик элюирования (88 мг, 0,16 ммоль, выход: 21,6%, >99% ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,71 Гц, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,87 Гц, 1 H) 7,14 (dd, *J*=8,71, 1,87 Гц, 1H) 4,44 (t, *J*=12,44 Гц, 4 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 3,22-3,29 (m, 2 H) 2,97 (br t, *J*=4,87 Гц, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 1,74 (br s, 4 H) 1,19 (d, *J*=6,22 Гц, 3H) 0,40 (s, 4 H). 2 взаимозаменяемых протона не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -99,08 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 551 (M+H)⁺.

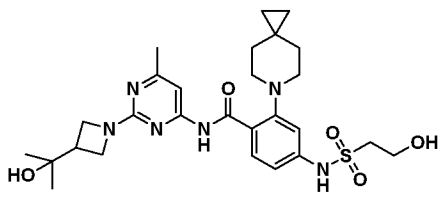
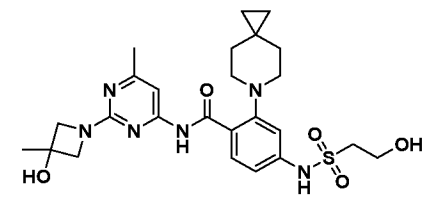
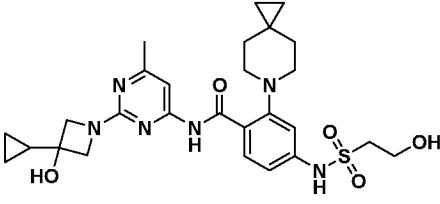
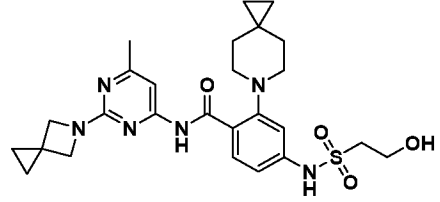
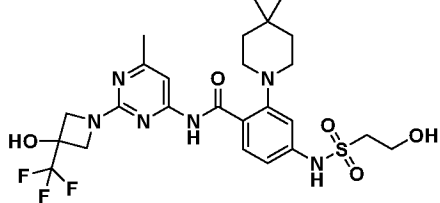
[0334] Пример 10-2. (*S*)-*N*-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Второй пик элюирования (89 мг, 0,162 ммоль, выход: 21,8%, 99% ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,55 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,71 Гц, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=1,87 Гц, 1 H) 7,14 (dd, *J*=8,71, 1,87 Гц, 1H) 4,43 (t, *J*=12,44 Гц, 4 H) 4,11 (d, *J*=6,01 Гц, 1 H) 3,21-3,31 (m, 2 H) 2,97 (br t, *J*=4,87 Гц, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 1,53-2,01 (m, 4 H) 1,19 (d, *J*=6,43 Гц, 3 H) 0,40 (s, 4 H). 2 взаимозаменяемых протона не наблюдали. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm -99,09 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 551 (M+H)⁺. Стереохимию назначали произвольно.

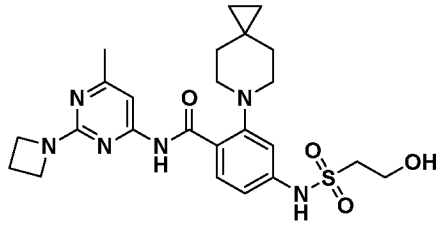
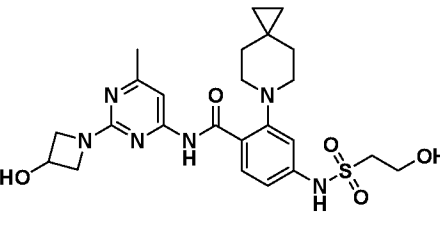
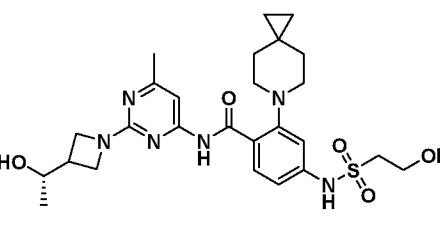
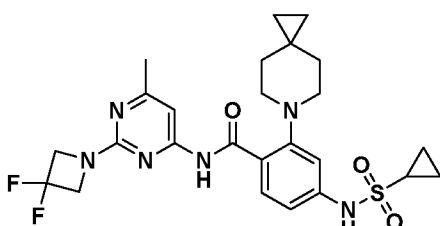
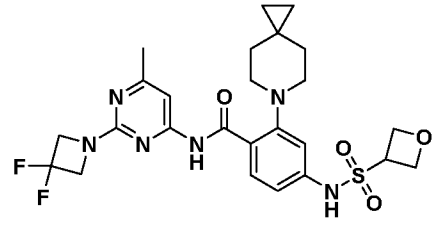
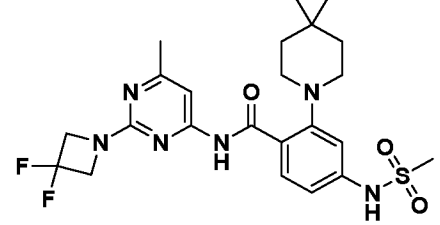
[0335] Таблица 10. Соединения примеров с 11-1 по 11-83 получали согласно подобным процедурам для соединения примера 10

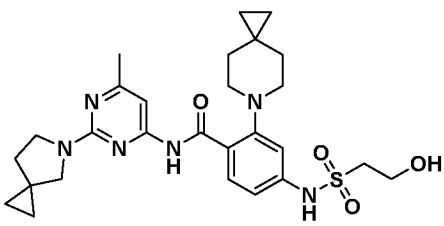
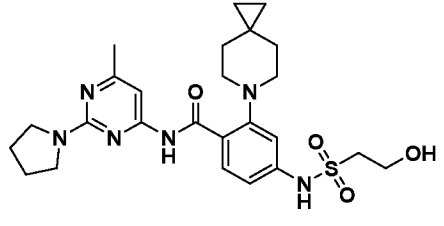
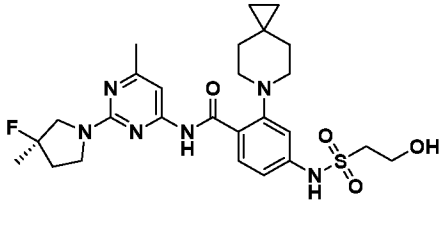
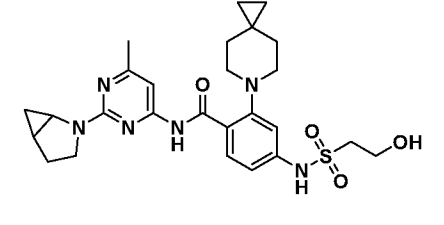
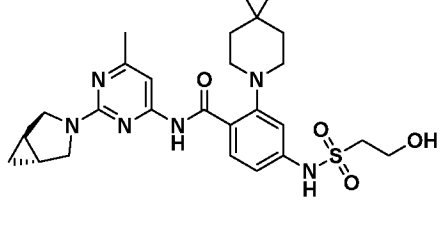
№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
11-1		(<i>S</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	531,2

11-2		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(2-изопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	488,1
11-3		N-(2-Циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	486,1
11-4		N-(2-Циклобутокс-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	516,2
11-5		N-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	519,2
11-6		N-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	505,1
11-7		N-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	523,1
11-8		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензамид	543,2

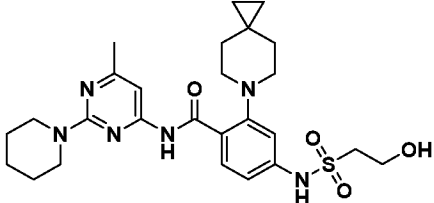
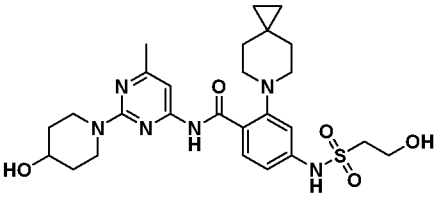
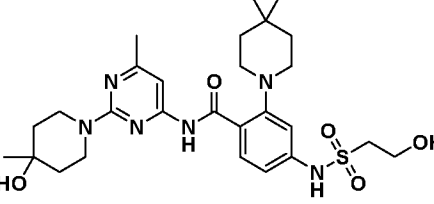
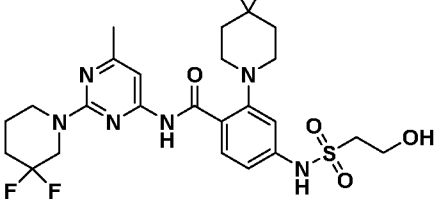
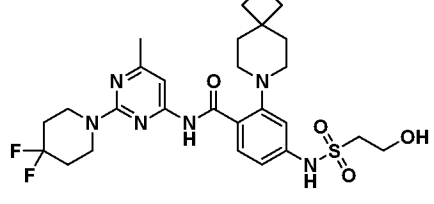
		ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-9		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	543,2
11-10		N-(2-(3-(Дифторметокси)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	567,2
11-11		N-(2-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	563,2
11-12		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	569,2
11-13		N-(2-(3-Цианоазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	526,2

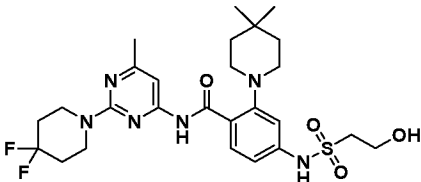
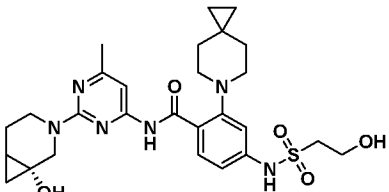
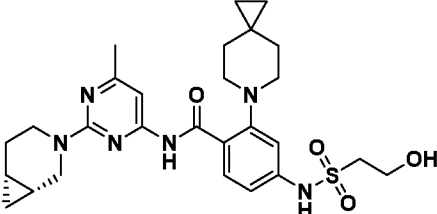
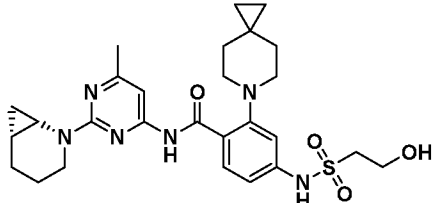
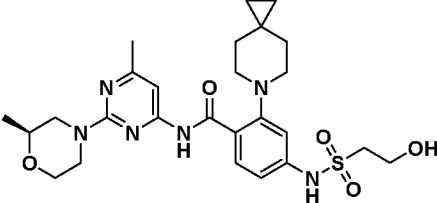
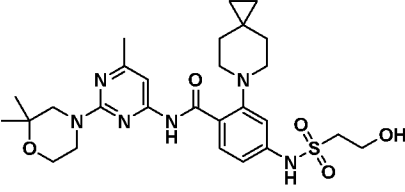
11-14		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
11-15		<i>N</i> -(2-(3-Гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	531,2
11-16		<i>N</i> -(2-(3-Циклопропил-3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	557,2
11-17		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	527,2
11-18		<i>N</i> -(2-(3-Гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	585,2

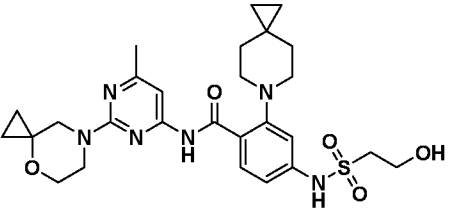
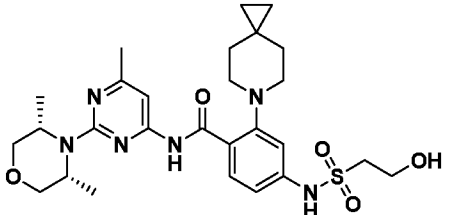
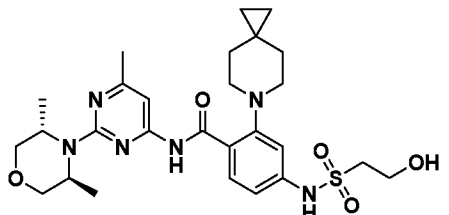
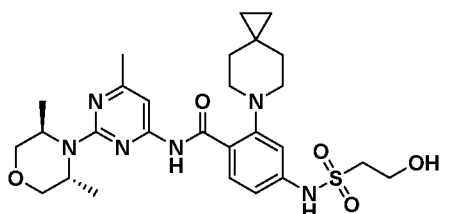
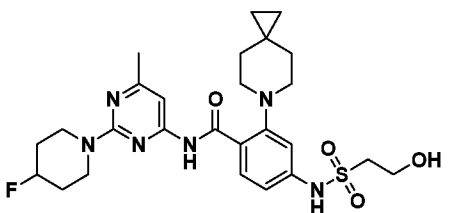
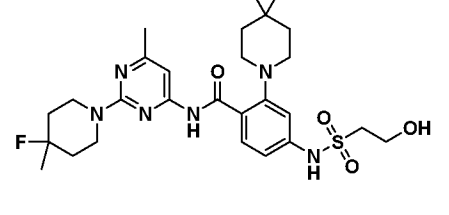
11-19		<i>N</i> -(2-(Азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	501,2
11-20		<i>N</i> -(2-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	517,2
11-21		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(1-Гидроксиэтил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	545,2
11-22		4-(Циклопропансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	533,2
11-23		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	549,2
11-24		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	507,1

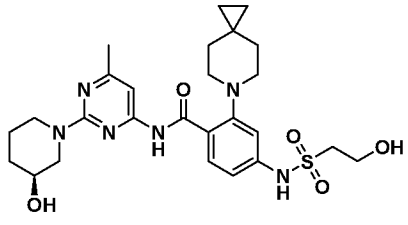
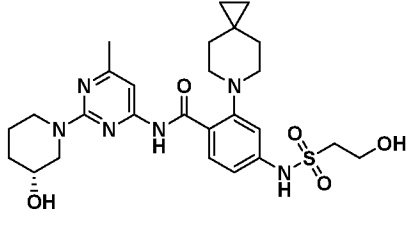
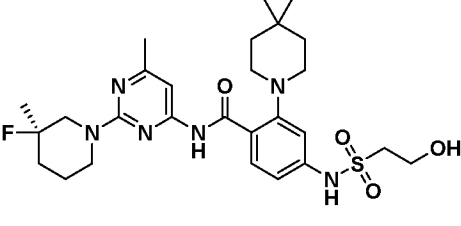
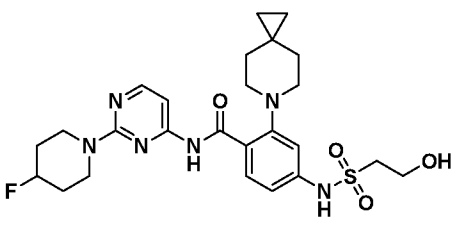
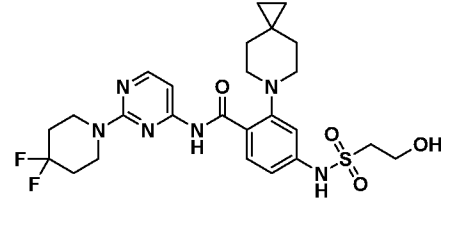
11-25		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	541,2
11-26		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	515,2
11-27		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,3
11-28		<i>N</i> -(2-(2-Азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	527,2
11-29		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	527,2

11-30		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	551,2
11-31		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	555,2
11-32		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	543,2
11-33		<i>N</i> -(2-(4-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	554,2
11-34		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	554,2
11-35		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	554,2

		ил)бензамид	
11-36		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	529,3
11-37		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	545,2
11-38		<i>N</i> -(2-(4-Гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,2
11-39		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	565,2
11-40		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	579,2

11-41		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)бензамид	567,2
11-42		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Гидрокси-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	557,2
11-43		<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	541,2
11-44		<i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	541,2
11-45		(<i>S</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	545,2
11-46		<i>N</i> -(2-(2,2-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,3

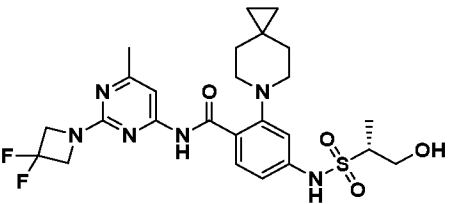
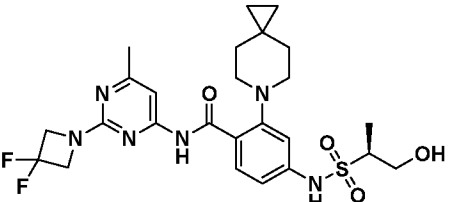
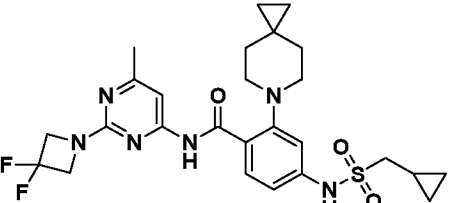
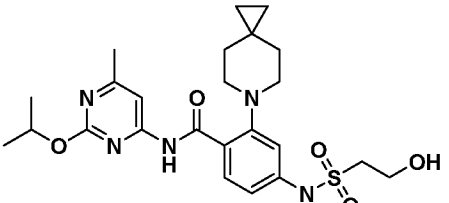
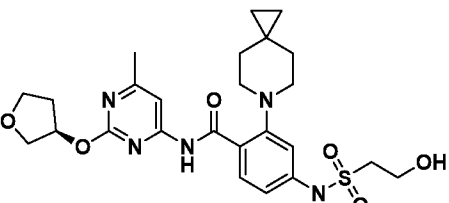
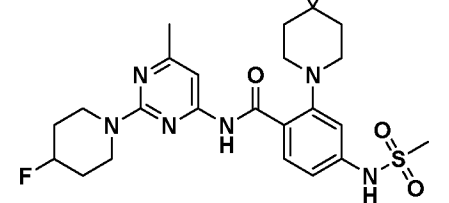
11-47		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	557,3
11-48		<i>N</i> -(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,3
11-49		<i>N</i> -(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,3
11-50		<i>N</i> -(2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	559,3
11-51		<i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,2
11-52		<i>N</i> -(2-(4-Фтор-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	561,3

		ил)бензамид	
11-53		(S)-4-((2- Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N- (2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)- 6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	545,2
11-54		(R)-4-((2- Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N- (2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)- 6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	545,2
11-55		(R)-N-(2-(3-Фтор-3- метилпиперидин-1-ил)-6- метилпиримидин-4-ил)-4-((2- гидроксиэтил)сульфонамидо)-2- (6-азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	561,2
11-56		N-(2-(4-Фторпиперидин-1- ил)пиримидин-4-ил)-4-((2- гидроксиэтил)сульфонамидо)-2- (6-азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	533,2
11-57		N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1- ил)пиримидин-4-ил)-4-((2- гидроксиэтил)сульфонамидо)-2- (6-азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	551,2

11-58		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	583,2
11-59		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-ил)бензамид	543,2
11-60		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	557,2
11-61		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	558,2
11-62		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	533,2
11-63		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	568,2

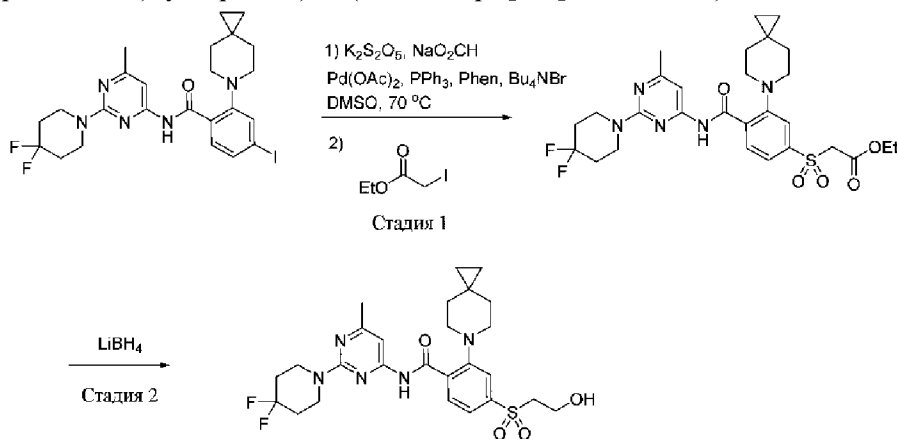
11-64		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-6-метилпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	582,2
11-65		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	530,2
11-66		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-метил-6-(2-метилморфолино)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	544,3
11-67		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	583,4
11-68		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(гидроксиметил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	563,2
11-69		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(гидроксиметил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	591,2

		ил)бензамид	
11-70		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	563,2
11-71		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	563,2
11-72		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	591,3
11-73		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	591,3
11-74		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,2
11-75		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	535,2

11-76		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	551,2
11-77		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	551,2
11-78		4-((Циклопропилметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,2
11-79		4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-изопропокси-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	504,2
11-80		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	532,2
11-81		<i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	517,2

11-82		4-(Этилсульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	531,2
11-83		<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	549,2

[0336] Пример 12. *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

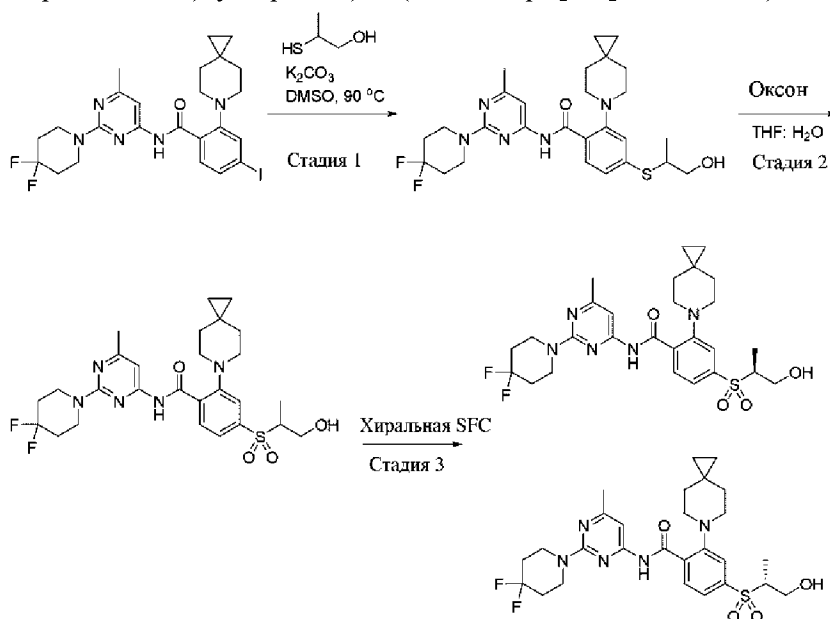


[0337] Стадия 1. Смесь *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (500 мг, 0,881 ммоль, пр. соедин. 19), трифенилфосфина (34,7 мг, 0,132 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США), 1,10-фенантролина (23,82 мг, 0,132 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США), ацетата палладия(II) (9,89 мг, 0,044 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Ньюберипорт, штат Массачусетс, США), формиата натрия (132 мг, 1,939 ммоль, Thermo Fisher Scientific, Гранд Айленд, штат Нью-Йорк, США) и бромида тетрабутиламмония (426 мг, 1,322 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США) в диметилсульфоксиде (3 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 70°C в течение 45 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилйодацетат (0,157 мл, 1,322 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали этил-2-((4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфонил)ацетат (330 мг, 0,558 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,14 (br s, 1H), 8,27 (br d, J=8,1 Гц, 1H),

7,97 (s, 1H), 7,84 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,05 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,03-3,13 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90-2,07 (m, 4H), 1,71 (br s, 4H), 1,07 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,39 (s, 4H). масса/заряд (ESI): 592,3 (M+H)+.

[0338] Стадия 2. К раствору этил-2-((4-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)карбамоил)-3-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)фенил)сульфонил)ацетата (320 мг, 0,541 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3,5 мл) в атмосфере N_2 при 0°C по каплям добавляли раствор борогидрида лития (2,0 М в тетрагидрофуране 0,541 мл, 1,082 ммоль, Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь гасили насыщенным NH_4Cl (18 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. С помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, 0% - 100% смеси EtOAc/гептан) получали *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (60 мг, 0,109 ммоль, выход: 20%), получали *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (60 мг, 0,109 ммоль) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm 13,17 (br s, 1H), 8,25 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,82 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,40 (br s, 1H), 4,91 (br t, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,87-2,08 (m, 4H), 1,70 (br d, $J=1,0$ Гц, 4H), 0,39 (s, 4H). ^{19}F ЯМР ($DMSO-d_6$) δ ppm -94,76 (s, 2F). масса/заряд (ESI): 550,1 (M+H)+.

[0339] Примеры 13-1 и 13-2. (*S*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид и (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0340] Стадия 1. *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (1,08 г, 1,90 ммоль, пр. соедин. 19), 2-меркаптопропан-

1-ол (0,48 г, 5,21 ммоль, енамин) и карбонат калия (0,237 мл, 3,91 ммоль) в 4 мл DMSO нагревали при 90°C в запаянном флаконе в течение 4 ч. Смесь охлаждали до RT, добавляли 50 мл этилацетата и 10 мл солевого раствора. Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали и выпаривали. Полученный продукт адсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)тио)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,39-0,44 (m, 4 H) 1,37-1,43 (m, 3 H) 1,55-1,60 (m, 4 H) 1,96-2,04 (m, 4 H) 2,35-2,41 (m, 3 H) 3,01-3,11 (m, 4 H) 3,46-3,78 (m, 3 H) 3,96-4,05 (m, 4 H) 7,28-7,36 (m, 2 H) 7,48-7,53 (m, 1 H) 8,12-8,32 (m, 1 H) 13,01-13,37 (m, 1 H). *масса/заряд* (ESI): 531,4 (M+H)⁺.

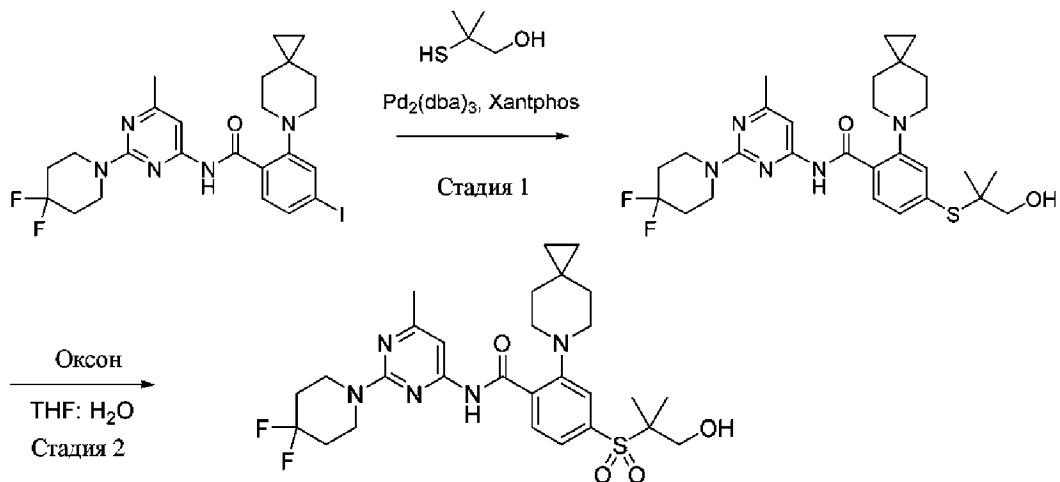
[0341] Стадия 2. К *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)тио)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамиду (0,62 г, 1,17 ммоль) в 15 мл THF добавляли соединение оксона(г) моноперсульфат (0,72 г, 1,17 ммоль) в 5 мл воды. После перемешивания в течение 1,5 ч., LCMS показала образование смеси сульфона и сульфоксида. Добавляли дополнительно 0,4 г оксона в 3 мл воды. После перемешивания в течение дополнительных 2 ч., EtOAc (50 мл) и солевой раствор (20 мл) добавляли к реакционной смеси и органический слой отбирали, промывали с помощью солевого раствора, высушивали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной SFC с использованием колонки (S, S) Whelk-01 (250 X 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 60% жидкого CO₂ и 40% MeOH при скорости потока, составляющей 80 мл/мин., с получением *N*-(5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (337 мг, 0,58 ммоль, выход: 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,30-0,57 (m, 4 H) 1,27-1,37 (m, 3 H) 1,59-1,72 (m, 4 H) 1,94-2,10 (m, 4 H) 2,40-2,54 (m, 3 H) 2,55-2,97 (m, 1 H) 3,05-3,23 (m, 4 H) 3,28-3,41 (m, 1 H) 3,84-4,06 (m, 6 H) 7,63-7,86 (m, 2 H) 8,13-8,37 (m, 1 H) 11,08-11,59 (m, 1 H). *масса/заряд* (ESI): 598,3 (M+H)⁺. Данную рацемическую смесь разделяли с помощью препаративной SFC с использованием OD (250×21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 85% жидкого CO₂ и 15% iPrOH и при скорости потока, составляющей 90 мл/мин., с получением приведенного ниже.

[0342] Пример 13-1. (*S*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Первый пик элюирования (85 мг, ee > 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,74-13,01 (m, 1 H), 8,36-8,54 (m, 1 H), 7,69-8,03 (m, 2 H), 7,41-7,58 (m, 1 H), 3,83-4,06 (m, 6 H), 3,25-3,43 (m, 1 H), 3,03-3,17 (m, 4 H), 2,50-2,81 (m, 1 H), 2,31-2,42 (m, 3 H), 1,93-2,10 (m, 4 H), 1,61-1,90 (m, 4 H), 1,28-1,36 (m, 3 H), 0,35-0,50 (m, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 563,2 (M+H)⁺.

[0343] Пример 13-2. (*R*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Второй пик элюирования (84 мг, ee 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,71-

13,05 (m, 1 H), 8,39-8,56 (m, 1 H), 7,74-8,03 (m, 2 H), 7,38-7,54 (m, 1 H), 3,81-4,04 (m, 6 H), 3,26-3,39 (m, 1 H), 3,03-3,19 (m, 4 H), 2,48-2,83 (m, 1 H), 2,33-2,41 (m, 3 H), 1,92-2,10 (m, 4 H), 1,60-1,90 (m, 4 H), 1,28-1,33 (m, 3 H), 0,36-0,46 (m, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 563,2 (M+H)⁺. Стереохимию назначали произвольно.

[0344] Пример 14. *N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0345] Стадия 1. *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (0,55 г, 0,967 ммоль, пр. соедин. 19), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,034 г, 0,058 ммоль), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) хлороформа (0,035 г, 0,034 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 2,29 ммоль) и 2-мерkapто-2-метилпропан-1-ол (0,134 г, 1,29 ммоль) в 3 мл диоксана пропускали через N₂ в течение 5 мин. в запаянной трубке. Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. и охлаждали до RT. Полученный неочищенный продукт адсорбировали на пробке из силикагеля и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-7% EtOAc в DCM) с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тио)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,38-0,47 (m, 4 H) 1,25-1,31 (m, 6 H) 1,56-1,56 (m, 4 H) 1,94-2,04 (m, 4 H) 2,35-2,41 (m, 3 H) 3,03-3,12 (m, 4 H) 3,31-3,38 (m, 2 H) 3,95-4,04 (m, 4 H) 7,41-7,47 (m, 2 H) 7,48-7,52 (m, 1 H) 8,14-8,32 (m, 1 H) 12,96-13,41 (m, 1 H). 4H перекрывался с пиком воды. *масса/заряд* (ESI): 546,2 (M+H)⁺.

[0346] Стадия 2. К *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тио)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамиду (0,36 г, 0,66 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до 0°C добавляли соединение оксона(r) моноперсульфат (0,52 г, 0,85 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2,5 ч. с нагреванием от 0°C до RT. Добавляли дополнительно 0,35 г оксона. Через 1 ч. LCMS показала, что сульфоксид был почти израсходован. Добавляли этилацетат (40 мл) и солевой раствор (20 мл) и органический слой отделяли, высушивали и выпаривали. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной SFC с использованием (S, S) Whelk-01 (250×21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 60% жидкого CO₂ и 40% MeOH с использованием скорости

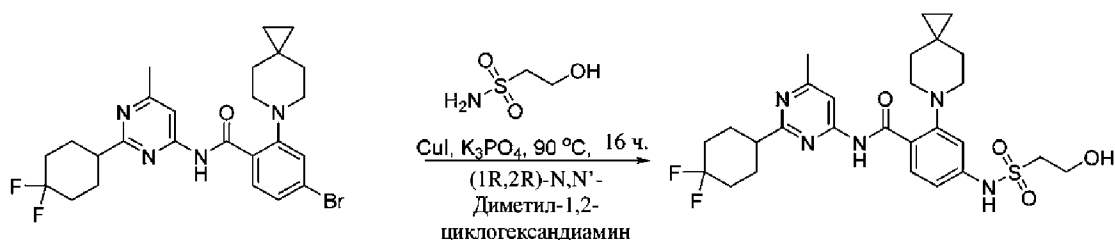
потока, составляющей 80 мл/мин., с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 8,15-8,73 (m, 1 H), 7,64-7,90 (m, 2 H), 7,41-7,52 (m, 1 H), 3,94-4,07 (m, 4 H), 3,70-3,83 (m, 2 H), 3,04-3,20 (m, 4 H), 2,34-2,47 (m, 3 H), 1,96-2,12 (m, 4 H), 1,47-1,95 (m, 4 H), 1,30-1,41 (m, 6 H), 0,37-0,52 (m, 4 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm -96,68 (br s, 1 F). *масса/заряд* (ESI): 578,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Таблица 11. Соединения примеров с 14-1 по 14-8 получали согласно подобным процедурам для соединений примеров с 12 по 14

№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
14-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-илсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	562,3
14-2		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	534,2
14-3		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	548,2
14-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	578,2

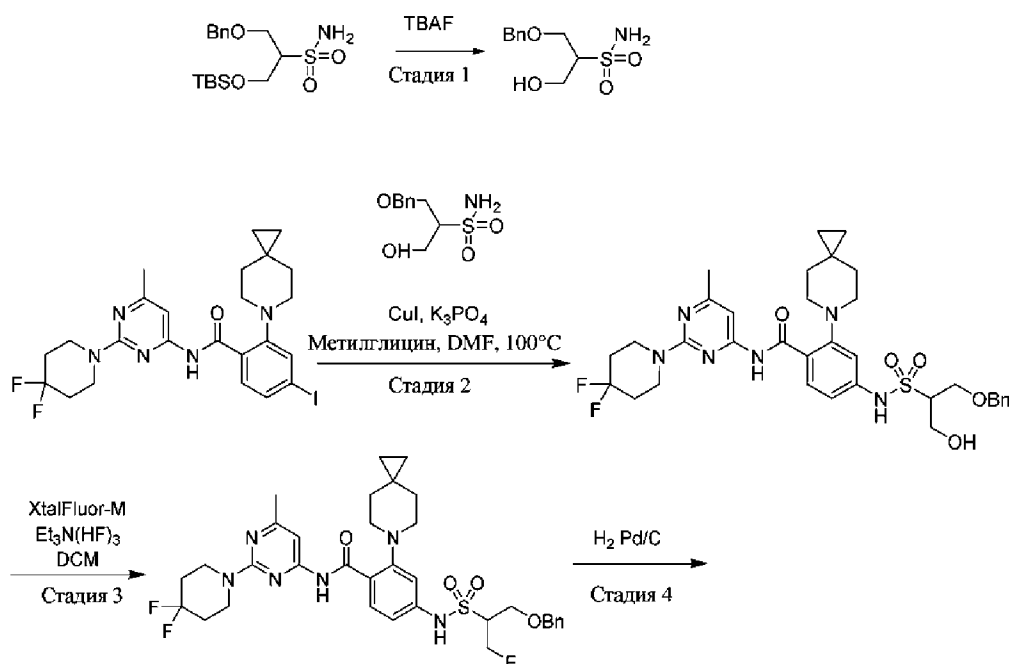
		азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
14-5		4-(Циклопропилсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	546,2
14-6		4-(<i>трет</i> -Бутилсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	562,3
14-7		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	592,2
14-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	592,2
14-9		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-гидроксициклопентил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	590,2

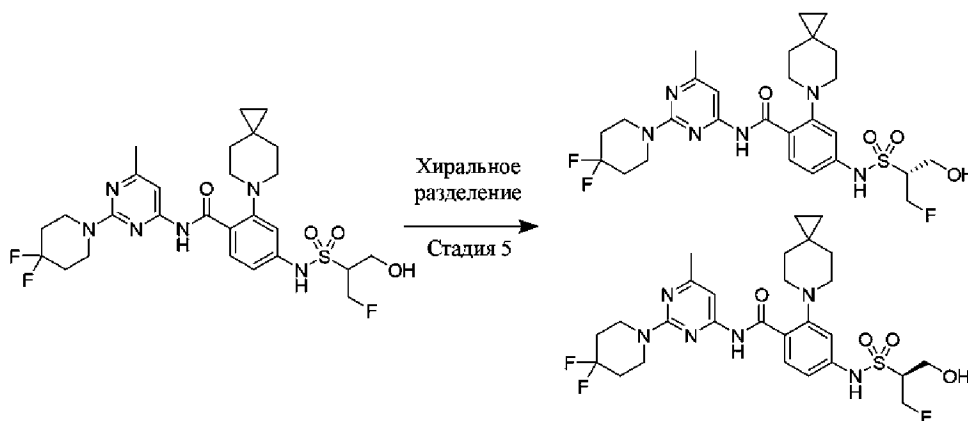
[0347] Пример 15. *N*-(2-(4,4-Дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0348] Смесь 4-бром-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,055 г, 0,106 ммоль, пр. соед. 21-13), 2-гидроксиэтан-1-сульфонамида (0,020 г, 0,159 ммоль, Wuxi), трехосновного фосфата калия (0,045 г, 0,212 ммоль), йодида меди(I) (0,020 г, 0,106 ммоль) и (1*R*,2*R*)-*N*, *N'*-диметил-1,2-циклогександиамина (7,53 мг, 0,053 ммоль, Combi-Blocks) в DMF (1,5 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Затем реакцию смесь фильтровали через подушку CELITE® и фильтрат разбавляли с помощью EtOAc. Полученный раствор промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращено-фазовой HPLC с применением градиента 60% ACN в воде (0,1% TFA) с получением *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,025 г, 0,044 ммоль, выход: 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,70 (s, 1 H), 8,04 (d, *J*=8,8 Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,25 (d, *J*=2,2 Гц, 1 H), 7,16-7,08 (m, 1 H), 3,75 (t, *J*=6,3 Гц, 2 H), 3,03-2,85 (m, 6 H), 2,44 (d, *J*=4,5 Гц, 5 H), 2,05 (s, 5 H), 1,92 (d, *J*=11,7 Гц, 4 H), 1,72 (s, 4 H), 0,38 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 564,1 (M+H)⁺.

[0349] Примеры 16-1 и 16-2. (*S*)-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид и (*R*)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид





[0350] Стадия 1. К раствору 1-(бензилокси)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-сульфонамида (0,803 г, 2,23 ммоль) в THF добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (2,75 мл, 2,75 ммоль, 1 М в THF) при RT. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал использовали непосредственно на следующей стадии.

[0351] Стадия 2. Во флакон для сброса давления, загруженный сульфонамидом из предыдущей стадии, добавляли йодид меди(I) (0,196 г, 1,03 ммоль), метилглицин (0,128 г, 1,440 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,934 г, 4,40 ммоль) и *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (0,975 г, 1,72 ммоль, пр. соедин. 19). Флакон запаивали, и вакуумировали/заполняли азотом, и затем добавляли DMF (7 мл). Колпачок закрывали и реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой до 100°C масляной бане в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между смесью нас. $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) и EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали с помощью солевого раствора и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) с получением 4-((2-(бензилокси)-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,635 г, 0,927 ммоль, выход: 54,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 13,11 (br dd, $J=4,66, 2,38$ Гц, 1 H) 8,14 (d, $J=8,50$ Гц, 1 H) 7,49 (br s, 1 H) 7,31-7,44 (m, 5 H) 7,13 (d, $J=1,87$ Гц, 1 H) 6,83 (dd, $J=8,60, 2,18$ Гц, 2 H) 4,49-4,62 (m, 2 H) 4,08 (dt, $J=11,77, 5,83$ Гц, 1 H) 3,94-4,03 (m, 5 H) 3,88-3,93 (m, 1 H) 3,95 (br s, 1 H) 3,45-3,55 (m, 1 H) 2,96 (br t, $J=4,98$ Гц, 4 H) 2,29-2,49 (m, 4 H) 1,95-2,07 (m, 4 H) 1,57 (br s, 4 H) 1,18-1,35 (m, 2 H) 0,85-0,91 (m, 1 H) 0,40 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов): 683,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0352] Стадия 3. К раствору xtalfluor-m (0,351 г, 1,446 ммоль) в DCM (6 мл) в солевом растворе/на ледяной бане добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,262 мл, 1,61 ммоль), а затем раствор 4-((2-(бензилокси)-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,55 г, 0,803 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям через капельную воронку. Реакционную смесь постепенно нагревали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия (водн.) и разбавляли с помощью воды и DCM.

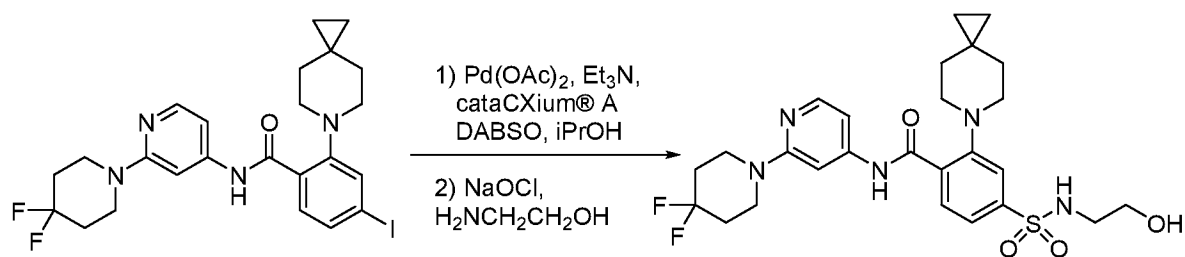
Органическую фазу отделяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) с получением смеси 1:0,8 рац-4-((2-(бензилокси)-1-(фторметил)этил)сульфонамидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида и 4-((1-((бензилокси)метил)винил)сульфонамидо)-N-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (265 мг). Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

[0353] Стадия 4. К суспензии 265 мг смеси продукта с предыдущей стадии добавляли гидроксид палладия на углероде (0,135 г, 0,193 ммоль) в EtOH (20 мл) и AcOH (0,033 мл, 0,579 ммоль). Реакционную смесь гидрогенизировали при 55 psi в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 24 часов. После продувки реакционной смеси азотом, добавляли дополнительную порцию гидроксида палладия на углероде (0,135 г, 0,193 ммоль), а затем дополнительное количество AcOH (0,033 мл, 0,579 ммоль). Реакционный сосуд продували с помощью N₂, после чего заменяли атмосферу на 55 psi атмосферы водорода. Реакцию продолжали при комнатной температуре в течение дополнительных 48 часов. Реакционную смесь продували азотом, затем фильтровали на CELITE® и фильтрат концентрировали под вакуумом. Рацемическую смесь очищали с помощью препаративной SFC с использованием IE (250×21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 80% жидкого CO₂ и 20% MeOH (скорость потока составляет 80 мл/мин.) с получением приведенного ниже.

[0354] Пример 16-1. (S)-N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Первый пик элюирования ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,35 (s, 1 H), 10,21-10,84 (m, 1 H), 8,06 (d, J=8,50 Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H), 7,29 (d, J=2,07 Гц, 1 H), 7,16 (dd, J=8,50, 2,07 Гц, 1 H), 5,12-5,38 (m, 1 H), 4,88-4,97 (m, 1 H) 4,71-4,84 (m, 1 H), 3,85-4,01 (m, 5 H), 3,74 (dd, J=11,30, 7,98 Гц, 1 H), 3,51-3,63 (m, 1 H) 2,98 (br t, J=4,77 Гц, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,93-2,07 (m, 4 H), 1,51-1,91 (m, 4 H), 0,40 (s, 4 H). масса/заряд (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов): 597,2 (M+H)⁺.

[0355] Пример 16-2. (R)-N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид. Второй пик элюирования ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 10,32-10,70 (m, 1 H) 8,05 (d, J=8,71 Гц, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,29 (d, J=2,07 Гц, 1 H) 7,16 (dd, J=8,71, 2,07 Гц, 1 H) 5,14-5,40 (m, 1 H) 4,85-4,97 (m, 1 H) 4,73-4,84 (m, 1 H) 3,87-3,98 (m, 5 H), 3,74 (dd, J=11,09, 7,98 Гц, 1 H) 3,48. масса/заряд (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов): 597,2 (M+H)⁺. Стереохимию назначали произвольно.

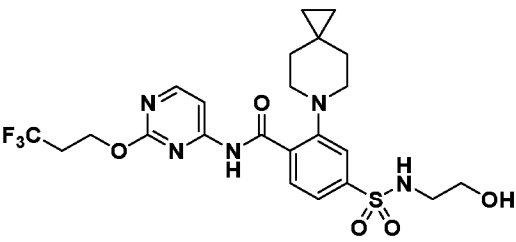
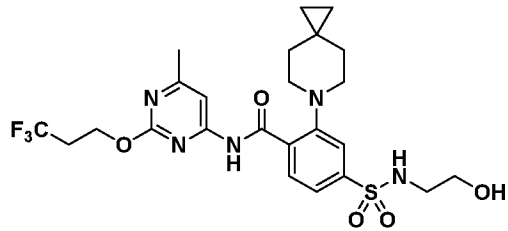
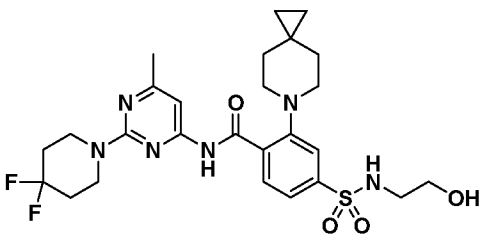
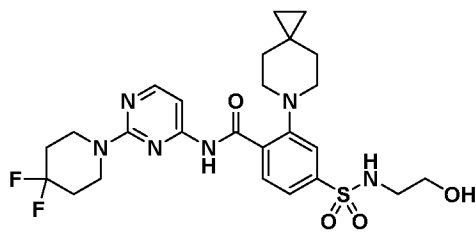
[0356] Пример 17. N-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(N-(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

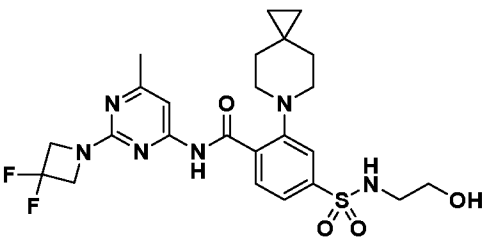
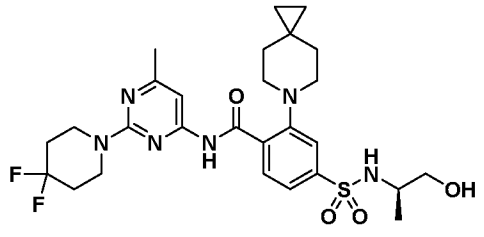
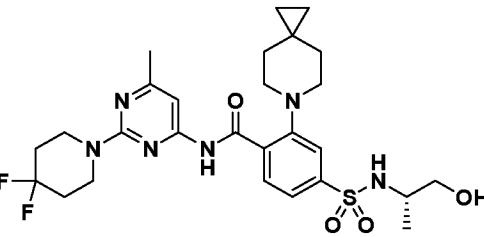
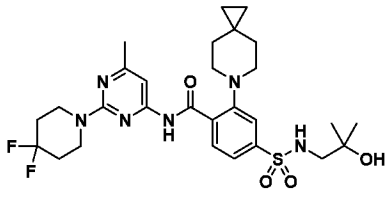


[0357] Смесь *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (212 мг, 0,384 ммоль, пр. соед. 21-14), аддукта 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-бис(диоксид серы) (DABSO) (55 мг, 0,23 ммоль, Sigma-Aldrich), диацетоксипалладия (13 мг, 0,06 ммоль, Strem), рац-((3*R*,5*R*,7*R*)-адамантан-1-ил)((3*S*,5*S*,7*S*)-адамантан-1-ил)(бутил)фосфана (cataCXium® A) (28 мг, 0,08 ммоль, Strem) и триэтиламина (107 мкл, 0,77 ммоль) в IPA (3 мл) в стеклянной трубке дегазировали в течение 3 мин. Трубку запаивали затем нагревали при 85°C на масляной бане в течение 3 ч. Неоднородную смесь охлаждали до RT и обрабатывали 2-аминоэтан-1-олом (47 мг, 0,77 ммоль, Sigma-Aldrich), а затем раствором гипохлорита натрия (10 вес. %, 571 мг, 0,77 ммоль, Sigma-Aldrich) и перемешивали при RT в течение 18 ч. Смесь обрабатывали 2-аминоэтан-1-олом (23 мг), а затем раствором гипохлорита натрия (10 вес. %, 275 мг), затем перемешивали при RT в течение 5 ч. EtOAc (20 мл) и воду (5 мл) добавляли к неоднородной смеси и нерастворимое твердое вещество отфильтровывали. Остаток на фильтре промывали водой (2×2 мл), а затем EtOAc (2×4 мл). Органический раствор отбирали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% - 60% EtOAc в гептане) с получением *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-(*N*-(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (100 мг, 0,18 ммоль, выход: 47%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm 7,99-8,14 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=7,88 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=4,77 Гц, 1H), 3,76 (t, *J*=5,29 Гц, 4H), 3,58 (t, *J*=5,91 Гц, 2H), 3,16 (t, *J*=5,08 Гц, 4H), 3,02 (t, *J*=5,80 Гц, 2H), 1,98-2,11 (m, 4H), 1,62 (s, 4H), 0,42 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): (M+H)⁺ 550,1.

[0358] Таблица 12. Соединения примеров с 17-1 по 17-8 получали согласно подобным процедурам для соединения примера 17

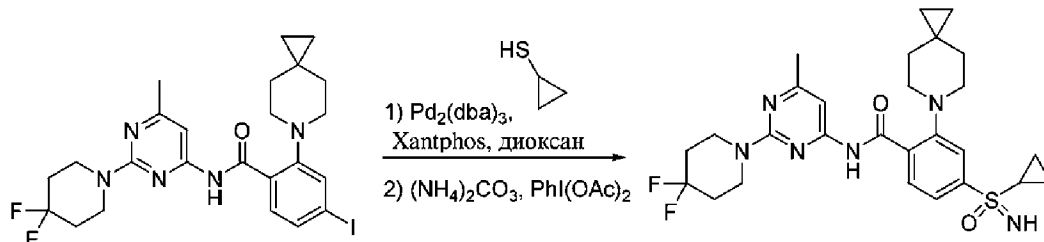
№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>

17-1		4-(<i>N</i> -(2-Гидроксиэтил)сульфамойл)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)бензамид	544,2
17-2		4-(<i>N</i> -(2-Гидроксиэтил)сульфамойл)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	558,2
17-3		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамойл)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	565,2
17-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамойл)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	551,2

17-5		<i>N</i> -(2-(3,3- Дифторазетидин-1- ил)-6- метилпиримидин-4- ил)-4-(<i>N</i> -(2- гидроксиэтил)сульфа моил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	537,2
17-6		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4- Дифторпиперидин-1- ил)-6- метилпиримидин-4- ил)-4-(<i>N</i> -(1- гидроксипропан-2- ил)сульфамоил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	579,4
17-7		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4- Дифторпиперидин-1- ил)-6- метилпиримидин-4- ил)-4-(<i>N</i> -(1- гидроксипропан-2- ил)сульфамоил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	579,4
17-8		<i>N</i> -(2-(4,4- Дифторпиперидин-1- ил)-6- метилпиримидин-4- ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидрокси- 2- метилпропил)сульфам оил)-2-(6- азаспиро[2.5]октан-6- ил)бензамид	593,4

		азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
--	--	----------------------------------	--

[0359] Примеры 18-1 и 18-2. 2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*R*-циклопропилсульфонимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид и 2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*S*-циклопропилсульфонимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид



[0360] Стадия 1. В 20-мл сосуд для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали *N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-йод-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид (1,00 г, 1,762 ммоль, пр. соед. 19), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,161 г, 0,176 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-ксантен (0,102 г, 0,176 ммоль), а затем 1,4-диоксан (10 мл). Полученную смесь перемешивали и продували азотом в течение 5 мин., после чего добавляли 1,1'-диметилтриэтиламин (0,616 мл, 3,52 ммоль) в атмосфере азота, а затем циклопропантиол (0,142 мл, 1,939 ммоль). Сосуд запаивали и подвергали воздействию микроволновых условий (10 ч., 90°C). Неочищенную смесь непосредственно загружали на предколону с силикагелем и подвергали комбинированной колоночной флеш-хроматографии на золотой колонке 40-г ISCO с элюированием дважды с помощью MeOH/DCM (5 мин. при 0% и 25 мин. от 0 до 6%) с получением 4-(циклопропилтио)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,92 г, 1,791 ммоль, выход: 102%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН-*d*₂) δ ppm 13,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=8,29 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H), 3,91-4,09 (m, 4H), 3,06 (br t, *J*=5,18 Гц, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,62-2,10 (m, 6H), 1,52 (s, 2H), 1,13-1,21 (m, 2H), 0,68-0,76 (m, 2H), 0,40 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 514,1 (M+H)⁺.

[0361] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 4-(циклопропилтио)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,89 г, 1,733 ммоль) и карбоната аммония (0,250 г, 2,60 ммоль) в MeOH (4,5 мл) и дихлорметане (9,0 мл) добавляли (ацетилокси)(фенил)-йоданилацетат (1,284 г, 3,99 ммоль) за один раз в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали на открытом воздухе при к. т. в течение 18 ч. Полученную смесь непосредственно загружали на предколону с силикагелем (25 г) и подвергали комбинированной колоночной флеш-хроматографии на золотой колонке 40-г ISCO с элюированием с помощью MeOH/DCM (3 мин. при 0% и 25 мин. от 0 до 14%) с получением рацемической смеси 4-

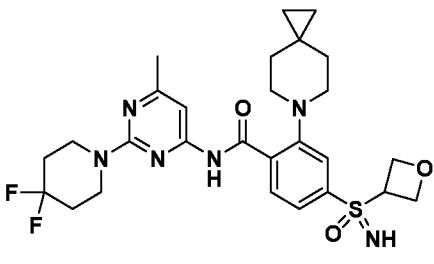
(циклопропанесульфониимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,95 г, 1,744 ммоль, выход: 101%) в виде грязно-белого твердого вещества. Энантимеры разделяли посредством препаративной SFC с использованием Regis (S, S) Whelk-01 (250 X 21 мм, 5 мм) с подвижной фазой из 50% жидкого CO₂ и 50% MeOH с использованием скорости потока, составляющей 60 мл/мин., с получением приведенного ниже.

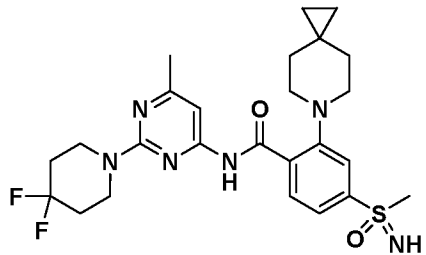
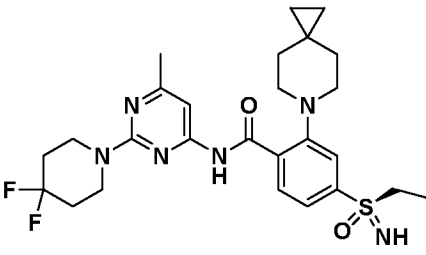
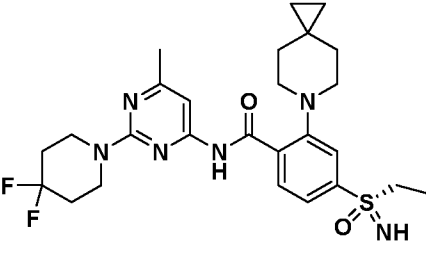
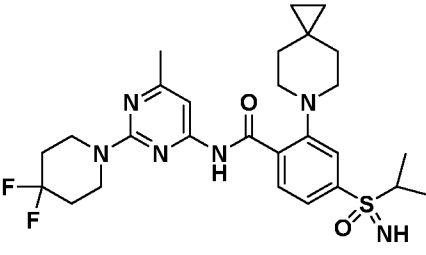
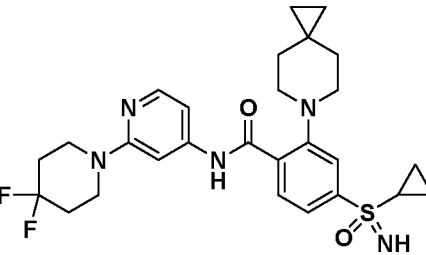
[0362] Пример 18-1. 2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*R*-циклопропилсульфониимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид. Первый пик элюирования, ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 13,20 (br d, *J*=3,73 Гц, 1H), 8,44 (d, *J*=8,29 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=1,45 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J*=1,66, 8,29 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,03 (br s, 4H), 3,14 (t, *J*=5,29 Гц, 4H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,53-1,89 (m, 5H), 1,45 (tdd, *J*=5,08, 6,92, 10,29 Гц, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 1H), 0,93-1,03 (m, 1H), 0,44 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 545,2 (M+H)⁺.

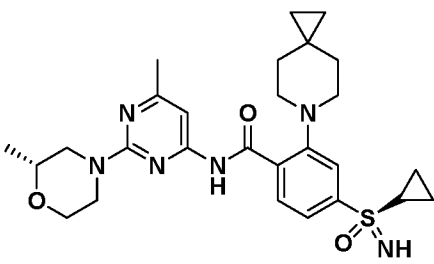
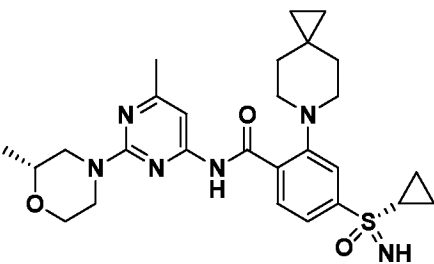
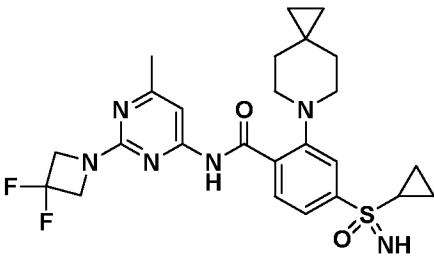
[0363] Пример 18-2. 2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(*R*-циклопропилсульфониимидоил)-*N*-(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид. Второй пик элюирования. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 13,20 (br d, *J*=3,73 Гц, 1H), 8,44 (d, *J*=8,29 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=1,45 Гц, 1H), 7,87 (dd, *J*=1,66, 8,29 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,03 (br s, 4H), 3,14 (t, *J*=5,29 Гц, 4H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,53-1,89 (m, 5H), 1,45 (tdd, *J*=5,08, 6,92, 10,29 Гц, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 1H), 0,93-1,03 (m, 1H), 0,44 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 545,2 (M+H)⁺. Стереохимические обозначения были произвольными.

[0364] Таблица 13. Соединения примеров с 19-1 по 19-9 получали согласно процедуре, описанной

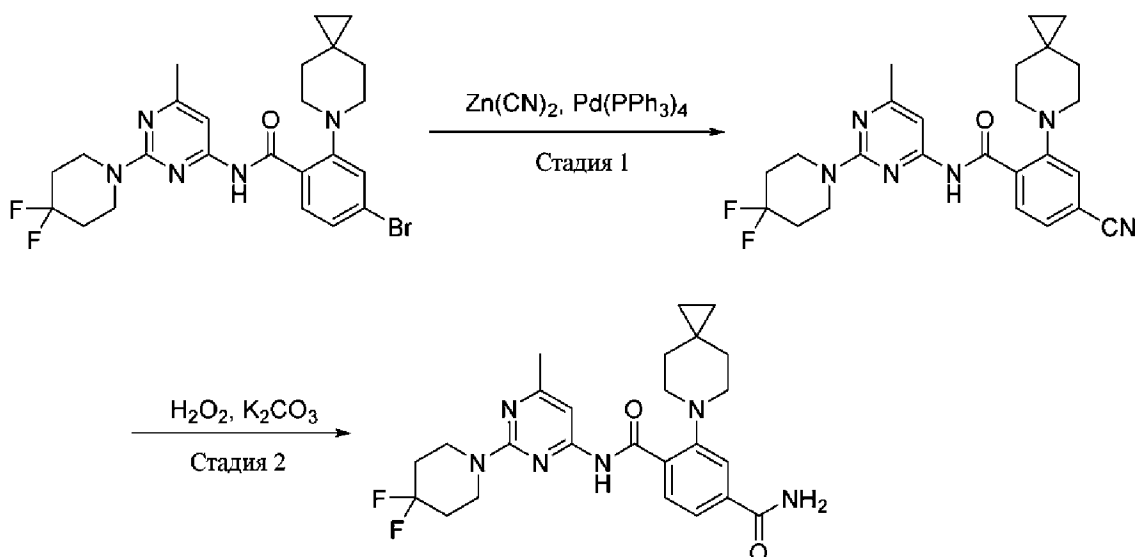
для соединений примеров с 18-1 по 18-2

№ прим.	Химическая структура	Название	LRMS: (ESI, режим регистрации положительно заряженных ионов) <i>масса/заряд</i>
19-1		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфониимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-	561,2

		ил)бензамид	
19-2		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	519,2
19-3		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)-4-(<i>S</i> -этилсульфонимидоил)бензамид	533,2
19-4		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)-4-(<i>R</i> -этилсульфонимидоил)бензамид	533,2
19-5		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(пропан-2-илсульфонимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	547,3
19-6		4-(Циклопропансульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	530,0

19-7		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>S</i> -циклопропилсульфонимидил)- <i>N</i> -(6-мети-2-((2 <i>R</i>)-2-метил-4-мопрфолинил)-4-пиримидинил)бензамид	525,2
19-8		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>R</i> -циклопропилсульфонимидил)- <i>N</i> -(6-мети-2-((2 <i>R</i>)-2-метил-4-мопрфолинил)-4-пиримидинил)бензамид	525,2
19-9		4-(Циклопропансульфонимидил)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	517,3

[0365] Пример 20. (*N*¹-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефталамид

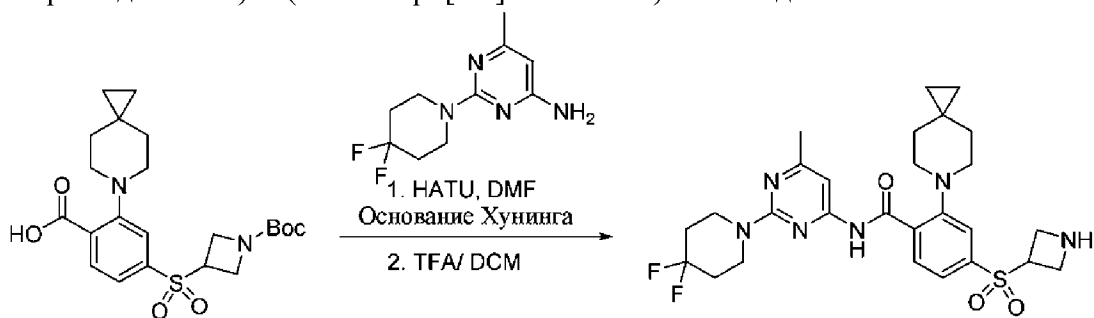


[0366] Стадия 1. К раствору 4-бром-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (250 мг, 0,48 ммоль, пр. соед. 21-3) в DMF (2,5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (6 мг, 4,8 мкмоль) и Zn(CN)₂ (113 мг, 0,961 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную

смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через подушку CELITE®. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 30% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-циано-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (160 мг, 0,343 ммоль, выход: 71,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,20 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=8,1 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,1 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,00-3,80 (m, 4 H), 3,07 (t, *J*=5,2 Гц, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,99 (tt, *J*=13,3, 5,7 Гц, 4 H), 1,69 (s, 4 H), 0,38 (s, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 467,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. К раствору 4-циано-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (110 мг, 0,236 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли K₂CO₃ (6,52 мг, 0,047 ммоль) и H₂O₂ (103 мкл, 1,179 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., после чего ее гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с применением градиента 10% метанола в дихлорметане с получением N¹-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефталамида (108 мг, 0,223 ммоль, выход: 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,75 (s, 1 H), 8,26 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89-7,78 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 3,94 (d, *J*=5,8 Гц, 4 H), 3,06 (d, *J*=6,0 Гц, 4 H), 2,34 (d, *J*=2,3 Гц, 3 H), 2,01 (q, *J*=8,5, 8,1 Гц, 4 H), 1,74 (s, 4 H), 0,41 (d, *J*=2,3 Гц, 4 H). *масса/заряд* (ESI): 485,2 (M+H)⁺.

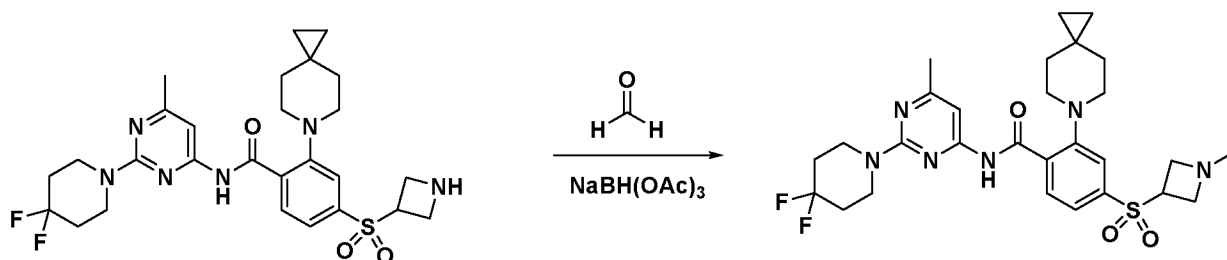
[0367] Пример 21. 4-(Азетидин-3-илсульфонил)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0368] К раствору 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензойной кислоты (2,54 г, 5,64 ммоль, пр. соед. 16) и HATU (3,22 г, 8,46 ммоль, ChemPer) в DMF (35 мл) добавляли 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин (1,93 г, 8,46 ммоль, пр. соед. 4) и DIPEA (2,46 мл, 14,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным Na₂CO₃ и EtOAc. Органические фазы разделяли и промывали с помощью Na₂CO₃, воды и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле: 0-30% - 60% EtOAc в гептане. *Масса/заряд* (ESI): 661,3 (M+H)⁺. Остаток обрабатывали с

помощью DCM (8 мл) и TFA (4 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc и промывали с помощью 1 н. раствора NaOH и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле: 0-20% MeOH в DCM с 2% NH₄OH с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,35 (d, *J*=8,09 Гц, 1H), 7,90 (d, *J*=1,24 Гц, 1H), 7,81 (dd, *J*=1,66, 8,09 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,46-4,60 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 6H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,93-2,01 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 4H), 0,45 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 561,2 (M+H)⁺.

[0369] Пример 22. 4-*N*-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид



[0370] К смеси 4-(азетидин-3-илсульфонил)-*N*-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамида (0,045 г, 0,080 ммоль, соед. примера 21), MeOH (1 мл) и формальдегида с 10-15% MeOH (0,016 г, 0,482 ммоль, Fisher) добавляли AcOH (0,037 мл, 0,642 ммоль, Aldrich), а затем триацетоксиборогидрид натрия (0,204 г, 0,963 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. и концентрировали под вакуумом. Кислоту нейтрализовали с помощью 1 н. раствора NaOH и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. С помощью очистки с использованием хроматографии на силикагеле: 0-100% смеси EtOAc/EtOH (3/1) в гептане получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,82 (br s, 1H), 8,44 (d, *J*=8,29 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=1,66 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J*=1,76, 8,19 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,97-4,11 (m, 5H), 3,60-3,90 (m, 4H), 3,12 (t, *J*=5,29 Гц, 4H), 2,44-2,57 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,68-2,06 (m, 8H), 0,43 (s, 4H). *масса/заряд* (ESI): 575,3 (M+H)⁺.

[0371] БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕРЫ

[0372] Следующие анализы применяли при тестировании иллюстративных соединений по настоящему изобретению. Данные для этих примеров, протестированных в соответствии с процедурами, описанными ниже, представлены в таблице А ниже.

[0373] Ферментный анализ KIF18A Анализ АТФазной активности, стимулированной микротрубочками, применяют для измерения ферментной активности KIF18A после обработки соединением. Соединения серийно разбавляли в 2 раза в DMSO (Sigma Inc) в пределах диапазона концентраций в 22-точки. Рекомбинантный человеческий

белок KIF18A (1-467 His-меченный) экспрессировали с применением бакуловирусной системы и очищали с помощью аффинной хроматографии компании Amgen Inc. Концентрации белка KIF18A, микротрубочек (MT) и АТФ в реакционной смеси оптимизировали для стандартизированного гомогенного ферментного анализа с применением набора для анализа киназы/АТФазы ADP-Glo™ (Promega Inc). В анализе измеряли количество АДФ, образованное в результате АТФазной реакции. Получение реакционного буфера [(15 mM Трис, pH 7,5 (Teknova Inc), 10 mM MgCl₂ (JT Baker Inc), 0,01% Pluronic F-68 (Life Technologies Inc), 1 мкМ таксол (Cytoskeleton Inc) и 30 мкг/мл микротрубочек свиньи (Cytoskeleton Inc)]. Добавляли соединение и белок KIF18A (30 нМ) с получением реакционного буфера и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляли АТФ (при K_m, 75 мкМ) к реакционной смеси и инкубировали в течение дополнительных 15 минут при комнатной температуре. Смешивали 5 мкл реагента ADP-Glo™ и 2,5 мкл реакционной смеси и инкубировали в течение 40 минут при комнатной температуре. Добавляли 10 мкл реагента для обнаружения ADP-Glo™ и инкубировали в течение 40 минут при комнатной температуре. Считывали люминесценцию с использованием считывающего устройства для микропланшетов EnVision с модулем ультра-люминесценции (Perkin Elmer Inc). Подгонка кривой концентрация-ответ и определение IC₅₀ проводили с использованием программного обеспечения Genedata Screener (стандарт 15.0.1, Genedata Inc) с четырехпараметрической моделью подгонки логистической регрессии.

[0374] В таблице А представлены данные для соединений, приведенных в качестве примеров в данной заявке и ее приоритетном документе, в качестве иллюстративных соединений по настоящему изобретению, а именно: название соединения и биологические данные. (IC₅₀ в мкМ, при наличии. № прим. относится к номеру примера)

[0375] ТАБЛИЦА А. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

№ прим.	Название соединения	KIF18A, АТФаза IC ₅₀ (мкМ)
1	<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,186
1-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,216
1-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,491
1-3	<i>N</i> -(2-((2-Гидроксиэтил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-	0,849

	(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
1-4	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,580
1-5	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((2-Гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,451
1-6	<i>N</i> -(6-Метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,032
1-7	<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,168
2	<i>N</i> -(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,143
2-1	<i>N</i> -(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,065
2-2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,068
2-3	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,115
2-4	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,029
2-5	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,103
2-6	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,260
2-7	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-Метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,240

2-8	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,713
3	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,057
4	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,071
5-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,062
5-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,070
6-1	4-((Фторметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,062
6-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((фторметил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,042
6-3	(<i>R</i>)-4-((Фторметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,079
6-4	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,032
6-5	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6-Метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,120
6-6	(<i>R</i>)-4-(Этилсульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,067
6-7	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,122

6-8	(<i>R</i>)-4-((3-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,107
6-9	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(3,3-диоксидо-1,3,4-оксатиазинан-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,246
6-10	4-(Циклопентансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	2,42
6-11	4-(Циклобутансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,127
6-12	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,040
6-13	4-(Циклобутансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,052
6-14	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,413
6-15	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((3-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,086
6-16	4-(Циклопропансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,052
6-17	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,032
6-18	4-((Циклопропилметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,085
6-19	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-	0,039

	(((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
6-20	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1,1-диметилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,049
6-21	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,039
6-22	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,151
6-23-1	4-(((<i>S</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,039
6-23-2	4-(((<i>R</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0373
6-24-1	4-(((<i>S</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0174
6-24-2	4-(((<i>R</i>)-2-Гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,028
6-25-1	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,047
6-25-2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,041
6-26-1	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,031
6-26-2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,021

6-27-1	4-(((<i>R</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,162
6-27-2	4-(((<i>S</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,151
6-28-1	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,068
6-28-2	(<i>S</i>)-4-((2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,071
6-29	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,017
6-30	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0384
6-31-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(1-гидроксиэтил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,324
6-31-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(1-гидроксиэтил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,281
6-32-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,112
6-32-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,141
6-33-1	4-(((<i>S</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,115
6-33-2	4-(((<i>R</i>)-2-Гидроксипропил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-2-	0,086

	метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
6-34	5-Хлор- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0922
6-35	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-5-метил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,144
6-36	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-5-метокси-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,114
6-37	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,125
6-38	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-этилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,060
6-39	<i>N</i> -(6-Циклопропил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,225
6-40	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,161
7	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,023
8-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,091
8-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,073
9-1	(<i>R</i>)-5-Фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,078

	ил)бензамид	
9-2	(<i>R</i>)-5-Фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,158
10-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,083
10-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,073
11-1	(<i>S</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,037
11-2	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-изопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,027
11-3	<i>N</i> -(2-Циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,049
11-4	<i>N</i> -(2-Циклобутокс-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,018
11-5	<i>N</i> -(2-(3-Фторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,032
11-6	<i>N</i> -(2-(3-Фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,068
11-7	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,023
11-8	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,640
11-9	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(6-окса-1-	0,128

	азаспиро[3.3]гептан-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-10	<i>N</i> -(2-(3-(Дифторметокси)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,192
11-12	<i>N</i> -(2-(1,1-Дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,093
11-13	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,067
11-14	<i>N</i> -(2-(3-Цианоазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,172
11-15	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,935
11-16	<i>N</i> -(2-(3-Гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	1,01
11-17	<i>N</i> -(2-(3-Циклопропил-3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	1,09
11-18	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,064
11-19	<i>N</i> -(2-(3-Гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,205
11-20	<i>N</i> -(2-(Азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0483
11-21	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(1-Гидроксиэтил)азетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-	0,704

	(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-22	4-(Циклопропансульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,788
11-23	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0489
11-24	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0551
11-25	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0176
11-26	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,0716
11-27	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,020
11-28	<i>N</i> -(2-(2-Азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,059
11-29	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,020
11-30	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,033
11-31	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,146
11-32	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,193
11-33	<i>N</i> -(2-(4-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-	0,088

	гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-34	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,092
11-35	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3-Цианопиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,043
11-36	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,082
11-37	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,144
11-38	<i>N</i> -(2-(4-Гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,065
11-39	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,045
11-40	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	0,109
11-41	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)бензамид	0,127
11-42	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i>)-1-Гидрокси-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,034
11-43	<i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,035
11-44	<i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-Азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,033

11-45	(S)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,035
11-46	N-(2-(2,2-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,150
11-47	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(6-метил-2-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,095
11-48	N-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,095
11-49	N-(2-((3S,5S)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,245
11-50	N-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,187
11-51	N-(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,020
11-52	N-(2-(4-Фтор-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,063
11-53	(S)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,105
11-54	(R)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,074
11-55	(R)-N-(2-(3-Фтор-3-метилпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,041
11-56	N-(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-	0,022

	гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-57	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,022
11-58	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-6-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,071
11-59	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-ил)бензамид	0,058
11-60	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,084
11-61	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,070
11-62	<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,018
11-63	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,022
11-64	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-3-фтор-6-метилпиридин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,054
11-65	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(2-метилморфолино)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,151
11-66	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-метил-6-(2-метилморфолино)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,148
11-67	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,034

11-68	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(гидроксиметил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,053
11-69	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-(гидроксиметил)циклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,099
11-70	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	0,072
11-71	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	0,042
11-72	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	0,135
11-73	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)бензамид	0,079
11-74	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,094
11-75	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,056
11-76	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,020
11-77	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,034
11-78	4-((Циклопропилметил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,125
11-79	4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(2-изопропокси-6-	0,057

	метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
11-80	(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,117
11-81	<i>N</i> -(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,060
11-82	4-(Этилсульфонамидо)- <i>N</i> -(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,051
11-83	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,098
12	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,076
13-1	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,057
13-2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,064
14	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,122
14-1	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-илсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,182
14-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,108
14-3	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,128
14-4	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,806
14-5	4-(Циклопропилсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-	0,826

	6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
14-6	4-(<i>трет</i> -Бутилсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	1,88
14-7	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,094
14-8	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,097
14-9	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-гидроксициклопентил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,195
15	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,017
16-1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,089
16-2	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,096
17	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,023
17-1	4-(<i>N</i> -(2-Гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)бензамид	0,027
17-2	4-(<i>N</i> -(2-Гидроксиэтил)сульфамоил)- <i>N</i> -(6-метил-2-(3,3,3-трифторпропокси)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,042
17-3	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,063

17-4	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,023
17-5	<i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,133
17-6	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,127
17-7	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(1-гидроксипропан-2-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,147
17-8	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидрокси-2-метилпропил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,286
18-1	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>R</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид	0,064
18-2	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>S</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид	0,057
19-1	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(оксетан-3-сульфонимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,163
19-2	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>S</i> -метилсульфонимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,438
19-3	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)-4-(<i>S</i> -этилсульфонимидоил)бензамид	0,078
19-4	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)-4-(<i>R</i> -этилсульфонимидоил)бензамид	0,035
19-5	<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-	0,175

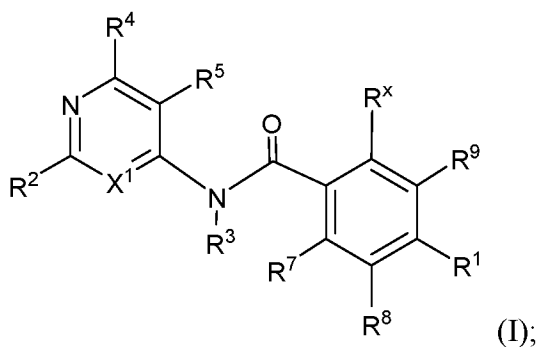
	(пропан-2-илсульфонимидоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	
19-6	4-(Циклопропансульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,042
19-7	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>S</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(6-мети-2-((2 <i>R</i>)-2-метил-4-мопрфолинил)-4-пиримидинил)бензамид	0,195
19-8	2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>R</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(6-мети-2-((2 <i>R</i>)-2-метил-4-мопрфолинил)-4-пиримидинил)бензамид	0,078
19-9	4-(Циклопропанесульфониимидоил)- <i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,069
20	(<i>N</i> ¹ -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефаламид	0,119
21	4-(Азетидин-3-илсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,040
22	4- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид	0,406

[0376] Вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно с помощью иллюстраций и примеров, для целей ясности и понимания. Специалисты в данной области понимают, что изменения и модификации могут быть осуществлены на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Таким образом, объем настоящего изобретения следует определять не по ссылке на приведенное выше описание, а вместо этого следует определять по ссылке на следующую прилагаемую формулу изобретения, наряду с полным объемом эквивалентов, на которые такая формула изобретения дает право.

[0377] Все патенты, заявки на патенты и публикации, приведенные в данном документе, таким образом включены посредством ссылки в полном объеме для всех целей в той же мере, как если бы каждый отдельный патент, каждая отдельная заявка на патент или публикация были обозначены таким образом отдельно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его любая фармацевтически приемлемая соль, где

X¹ представляет собой N или -CR⁶;

R¹ представляет собой -CN или группу -Z-R¹², где Z представляет собой -C₀₋₄алк-, -NR¹¹-, -NR¹¹SO₂-,

-SO₂NR¹¹-, -NR¹¹-S(=O)(=NH), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, C₀₋₄алк-O-, -(C=O)-, -(C=O)NR¹¹-,

-C=N(OH)- или -NR¹¹(C=O); или

группа -Z-R¹² представляет собой -N=S(=O)-(R¹²)₂, где два R¹² в паре в качестве альтернативы могут быть объединены с атомом серы, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5- или 6-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S;

R² представляет собой галоген или группу -Y-R¹³, где Y представляет собой -C₀₋₄алк-, -N(C₀₋₁алк)-C₀₋₄алк-,

-C(=O)NR^aR^a(C₁₋₄алк), -O-C₀₋₄алк-, S, S=O, S(=O)₂, -SO₂NR¹³ или -S(=O)(=NH)-;

R³ представляет собой H, C₁₋₄алк или C₁₋₄галогеналк;

R⁴ представляет собой H, галоген, R^{4a} или R^{4b};

R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

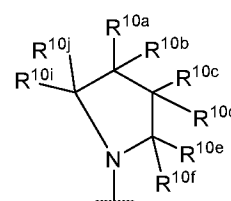
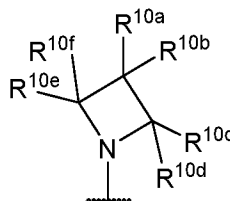
R⁶ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк, C₁₋₄галогеналк, -O-C₁₋₈алк или -O-R^{6a}; где R^{6a} представляет собой насыщенное или частично насыщенное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S;

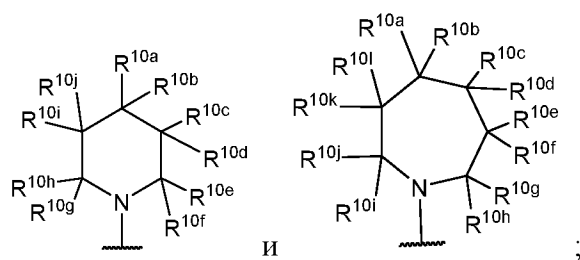
R⁷ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

R⁸ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк, C₁₋₄галогеналк, -OH, -O-R^{8a} или -O-R^{8b};

R⁹ представляет собой H, галоген, C₁₋₈алк или C₁₋₄галогеналк;

R^x выбран из группы, состоящей из





каждый из R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой H, галоген, R^{10k} или R^{10l} ;

или в качестве альтернативы каждая из пары R^{10a} и R^{10b} , пары R^{10c} и R^{10d} , пары R^{10e} и R^{10f} , пары R^{10g} и R^{10h} или пары R^{10i} и R^{10j} может быть независимо объединена с атомом углерода, присоединенным к каждой из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5-, 6-членного моноциклического спиро-кольца с кольцом R^x ; где указанное 3-, 4-, 5-, 6-членное моноциклическое кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S, и дополнительно где указанное 3-, 4-, 5-, 6-членное моноциклическое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк, CN, $-NR^aR^a$ или оксо;

R^{11} представляет собой H, R^{11a} или R^{11b} ;

R^{12} представляет собой H, R^{12a} или R^{12b} ;

R^{13} представляет собой R^{13a} или R^{13b} ;

в каждом случае R^{4a} , R^{8a} , R^{10k} , R^{11a} , R^{12a} и R^{13a} независимо выбраны из группы, состоящей из насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк, CN, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$,

$-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC_{2-6}$ алк NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ алк OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ алк NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ алк OR^a ,

$-C_{1-6}$ алк NR^aR^a , $-C_{1-6}$ алк OR^a , $-C_{1-6}$ алк $N(R^a)C(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ алк $OC(=O)R^b$, $-C_{1-6}$ алк $C(=O)NR^aR^a$,

$-C_{1-6}$ алк $C(=O)OR^a$, R^{14} и оксо;

в каждом случае R^{4b} , R^{8b} , R^{10l} , R^{11b} , R^{12b} и R^{13b} независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алк, замещенного 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, $-OR^a$, $-OC_{1-4}$ галогеналк или CN;

в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из атомов O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3

группами, выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₆алк, C₁₋₄галогеналк, -OR^a, -OC₁₋₄галогеналк, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a,

-OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC₂₋₆алкNR^aR^a, -OC₂₋₆алкOR^a, -SR^a, -S(=O)R^b,

-S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -

N(R^a)C(=O)NR^aR^a,

-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆алкNR^aR^a, -

NR^aC₂₋₆алкOR^a, -C₁₋₆алкNR^aR^a, -C₁₋₆алкOR^a, -C₁₋₆алкN(R^a)C(=O)R^b, -C₁₋₆алкOC(=O)R^b, -C₁₋₆алкC(=O)NR^aR^a,

-C₁₋₆алкC(=O)OR^a и оксо;

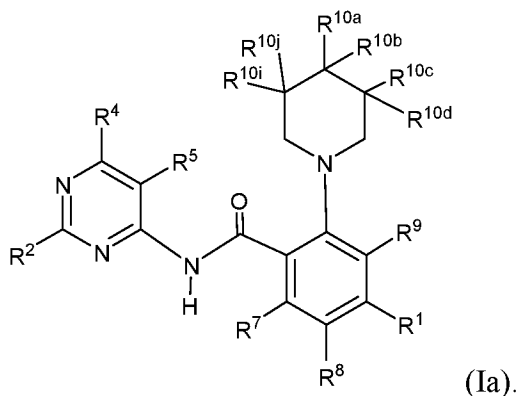
в каждом случае R^a независимо представляет собой H или R^b; и

в каждом случае R^b независимо представляет собой C₁₋₆алк, фенил или бензил, где C₁₋₆алк является замещенным 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена,

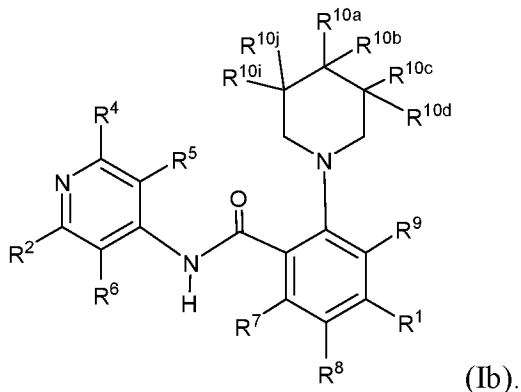
-OH, -OC₁₋₄алк, -NH₂, -NHC₁₋₄алк, -OC(=O)C₁₋₄алк или -N(C₁₋₄алк)C₁₋₄алк; и фенил или бензил являются замещенными 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₄алк, C₁₋₃галогеналк,

-OH, -OC₁₋₄алк, -NH₂, -NHC₁₋₄алк, -OC(=O)C₁₋₄алк или -N(C₁₋₄алк)C₁₋₄алк.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹ представляет собой N; характеризующееся формулой (Ia):



3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹ представляет собой -CR⁶; характеризующееся формулой (Ib):



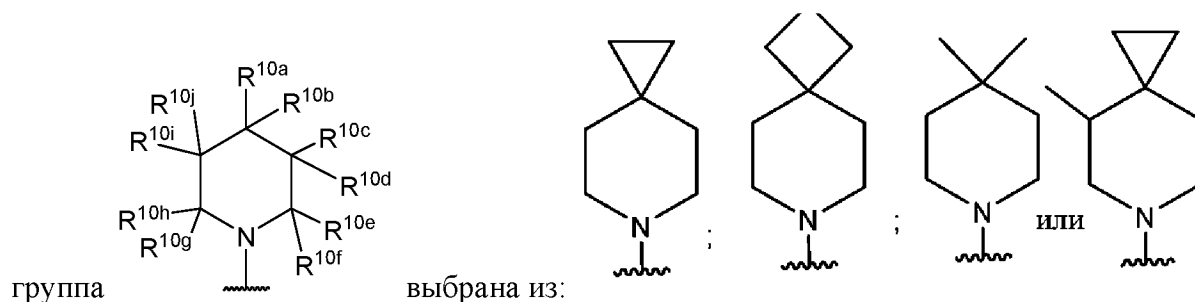
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой H или метил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

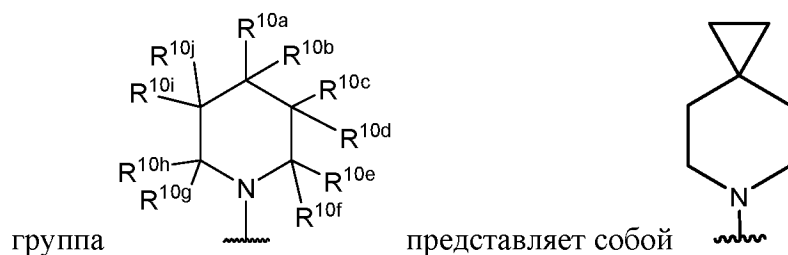
каждый из R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой H, галоген, C_{1-6} алк или C_{1-4} галогеналк; и каждый из R^{10a} и R^{10b} в паре объединен с атомом углерода, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного 3-, 4- или 5-членного моноциклического спиро-кольца с кольцом R^x ; где указанное кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из O и S.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{10c} , R^{10d} , R^{10e} , R^{10f} , R^{10g} , R^{10h} , R^{10i} и R^{10j} представляет собой H, метил или этил; и каждый из R^{10a} и R^{10b} в паре объединен с атомом углерода, присоединенным к каждому из них, с образованием циклопропильного, циклобутильного или цикlopентильного спиро-кольца с кольцом R^x .

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где



8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

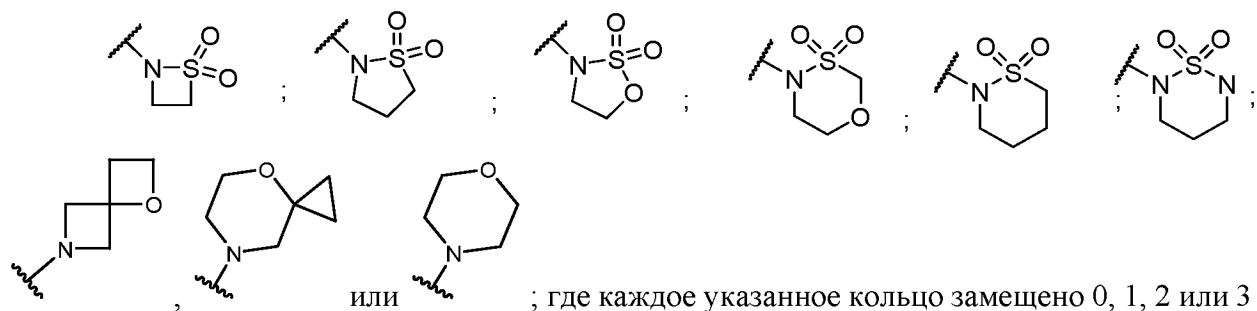


9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -CN или группу -Z- R^{12} , где Z представляет собой связь, -NH-, -NH SO_2 -, - SO_2 NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, - SO_2 -, -(C=O)-, -(C=O)NH- или NH(C=O)-; и

R^{12} выбран из:

(a) H;

(b) циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, оксиранила, оксетанила, тетрагидрофуранила, азетидинила, имидазолила, морфолинила, пирролидинила, пиперазинила,



группами, выбранными из, где каждое кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 из OH, F, метила, -
 CH_2OH , $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, NH_2 , CN и оксо; или

(с) C_{1-6} алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 из OH, F, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

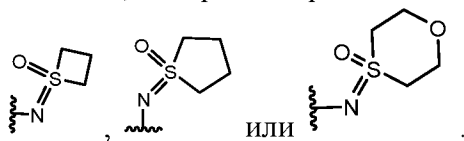
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-\text{CN}$ или группу $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, где Z представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$; и

(a) R^{12} представляет собой H;

(b) R^{12} представляет собой оксетанил, циклопропил; или

(с) R^{12} представляет собой C_{1-6} алк, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами OH.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где группа $-\text{Z}-\text{R}^{12}$ представляет собой $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})-(\text{R}^{12})_2$, где два R^{12} в паре в качестве альтернативы могут быть объединены с атомом серы, присоединенным к каждому из них, с образованием насыщенного или частично насыщенного 3-, 4-, 5- или 6-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0, 1 или 2 атома, выбранных из атомов O и S; которое выбрано из:



12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой группу $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, где Z представляет собой $-\text{NHSO}_2-$ или $-\text{SO}_2\text{NH}-$; и R^{12} представляет собой оксетанил, циклопропил, или R^{12} представляет собой C_{1-6} алк, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами OH.

13. Соединение по любому из пп. 1-10 или п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой группу $-\text{Z}-\text{R}^{12}$, где Z представляет собой $-\text{NHSO}_2-$, и R^{12} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген или группу $-\text{Y}-\text{R}^{13}$, где Y представляет собой связь, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$ или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$; и

R^{13} представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или

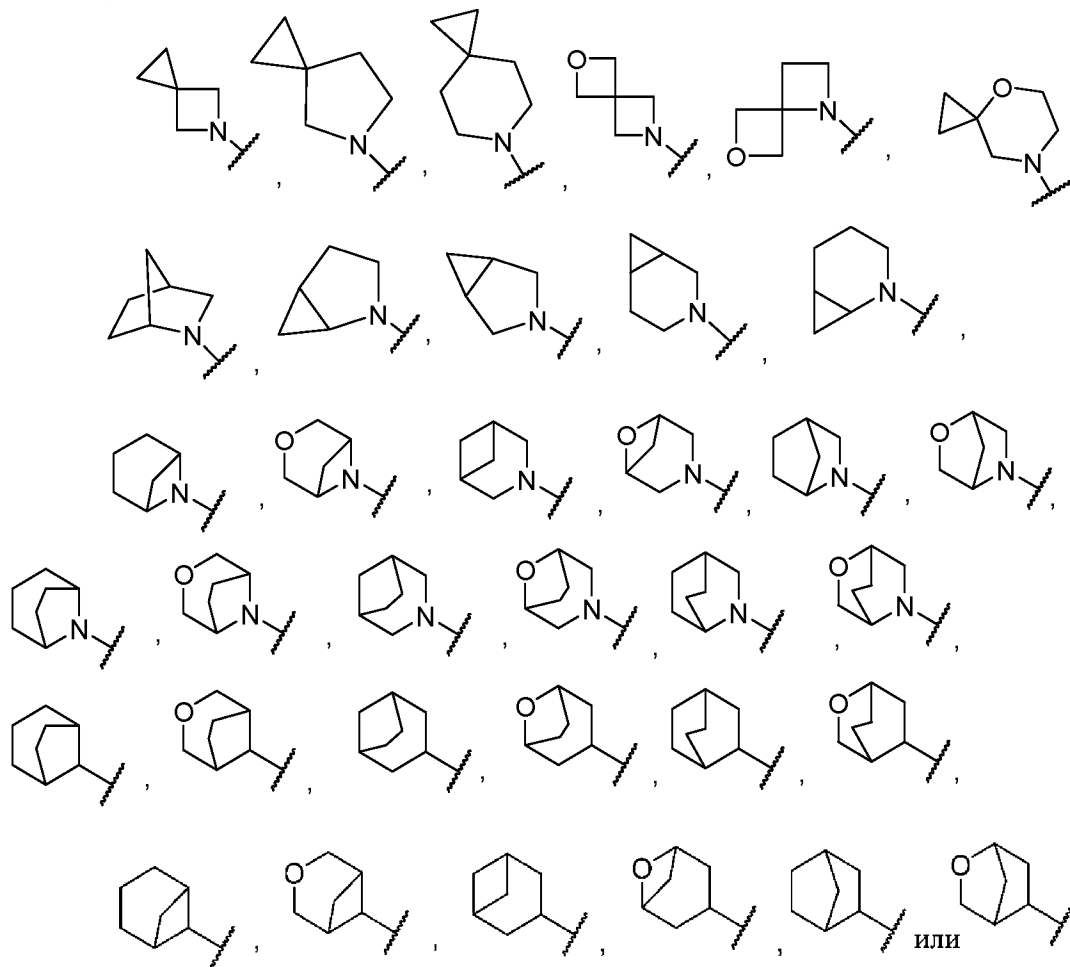
4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое кольцо, содержащее 0, 1, 2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из атомов O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналк, CN, R^{14} и оксо; или

R^{13} представляет собой C_{1-6} алк, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналк или CN.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой насыщенное 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, где каждое указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 атома N и 0 или 1 атом O, и где каждое указанное кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C_{1-6} алк, C_{1-4} галогеналк, -OH, -OC₁₋₄галогеналк, CN, R^{14} и оксо.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

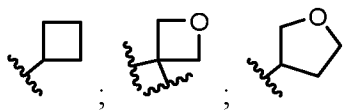
R^2 представляет собой (a) галоген; (b) группу -Y- R^{13} , где Y представляет собой связь; и R^{13} представляет собой морфолинил, пиперидинил, азетидинил, пирролидинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пиперазинил, тетрагидрофуранил,



; где

каждое указанное кольцо замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF_3 , -OH, -OCHF₂, CN и оксо; или

(c) группу -Y- R^{13} , где Y представляет собой NH, -O-, -O-(CH₂)-, -O-(CH₂)-(CH₂)- или

-O-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-, и где R^{13} представляет собой ; или

R^{13} представляет собой C_{1-6} алк, замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF_3 , -OH или CN.

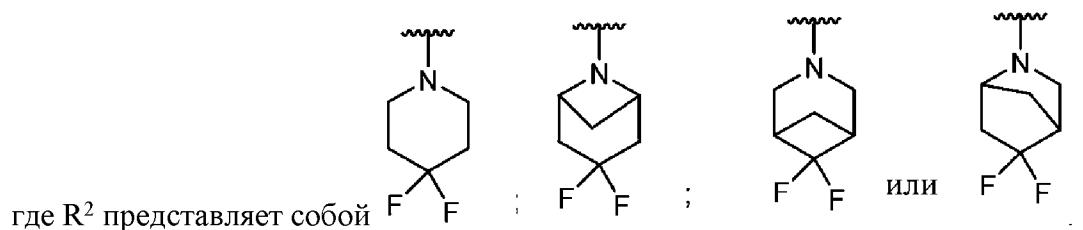
17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^2 представляет собой морфолинил или пиперидинил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, метила, CF_3 , -OH, -OCHF₂, CN или оксо.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой морфолинил, замещенный 1, 2 или 3 метильными группами.

19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой пиперидинил, замещенный 1, 2 или 3 группами фтора.

20. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль,



21. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой связь, -NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -(C=O)-,

-(C=O)NH- или -NH(C=O)-.

22. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} выбран из (a) H; (b) C₁₋₆алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, -OH, -OCH₃ или циклопропила; или (c) насыщенного, частично насыщенного или ненасыщенного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического кольца, содержащего 0, 1, 2 или 3 атома N и 0 или 1 атом, выбранный из O и S, которое замещено 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из F, Cl, Br, C₁₋₆алк, C₁₋₄галогеналк, -C₁₋₆алкОН, -ОН, -OCH₃, -NH₂ или оксо.

23. Соединение по любому из пп. 1-13 или п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила или 1,3,4-оксатиазинанила.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из (a) H; (b) C₁₋₆алк, замещенного 0, 1, 2 или 3 группами OH; или (c) циклопропила.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H или метил.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H.

27. Соединение по любому из п. 1 или пп. 3-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H или F.

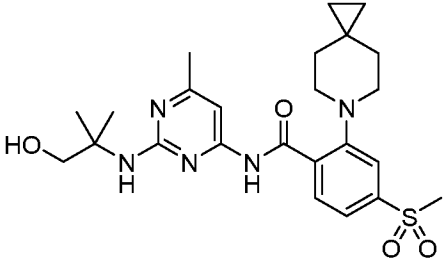
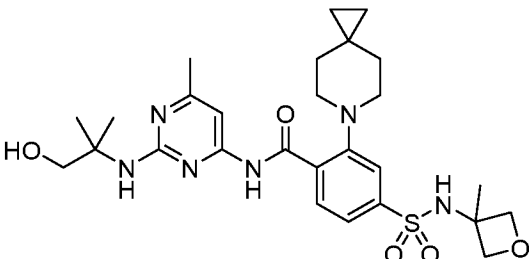
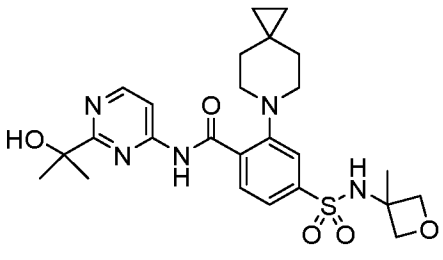
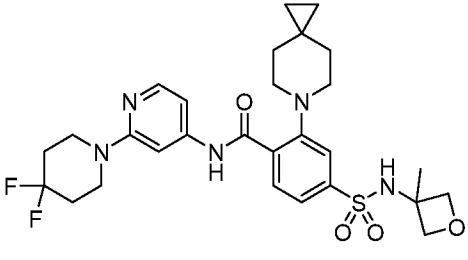
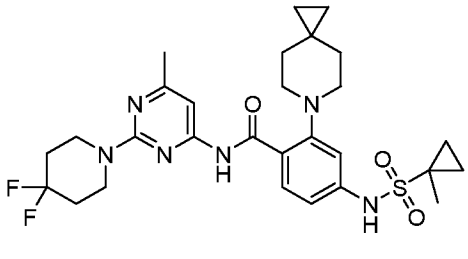
28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H или F.

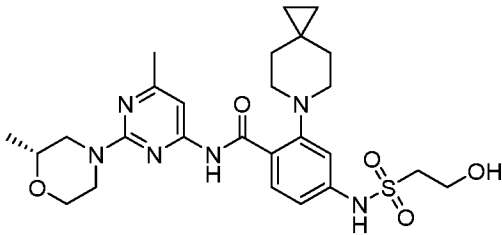
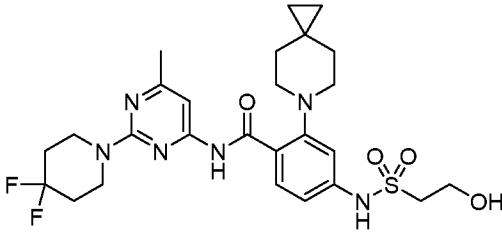
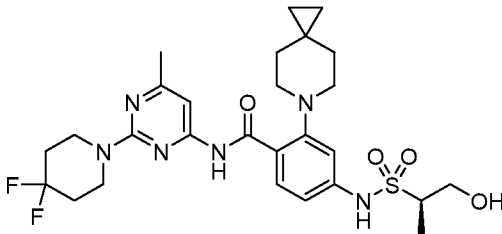
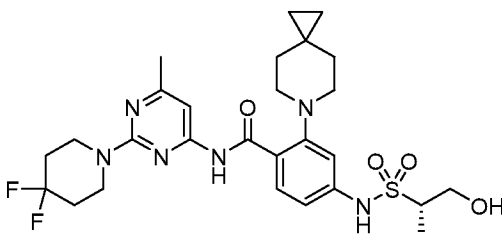
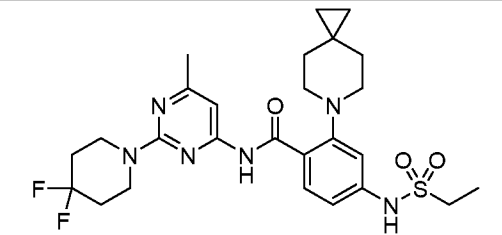
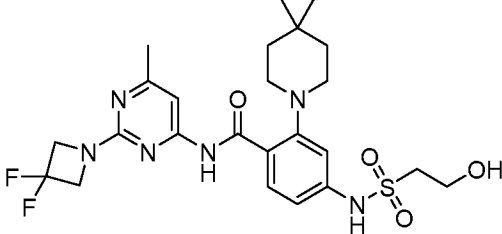
29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой H.

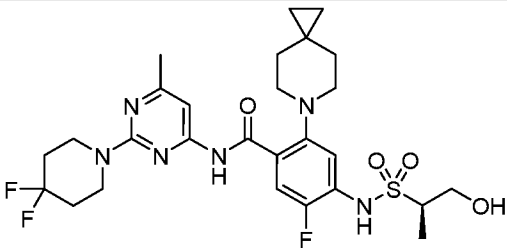
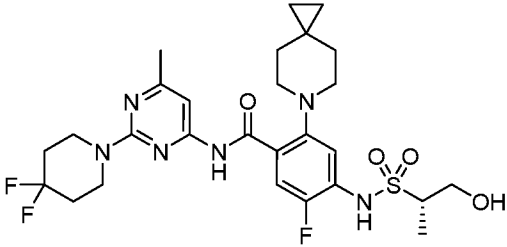
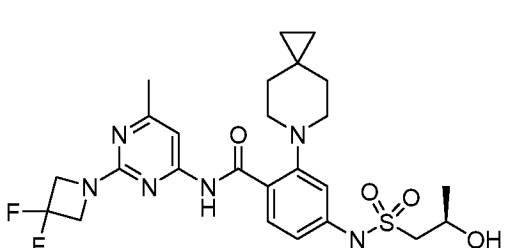
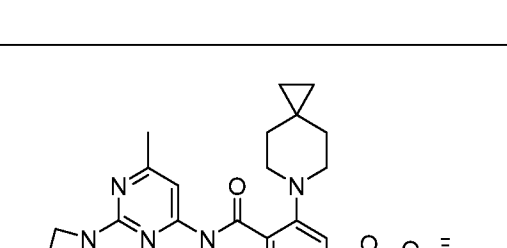
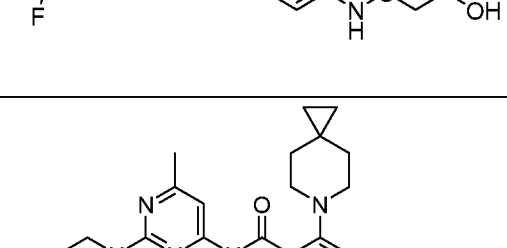
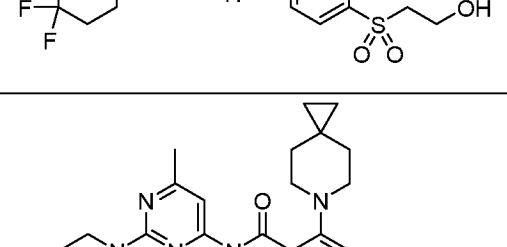
30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль,

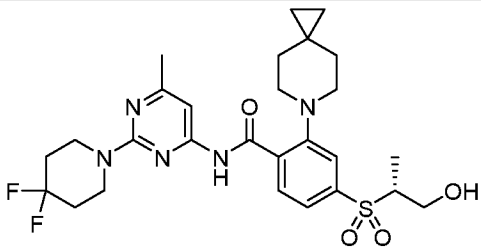
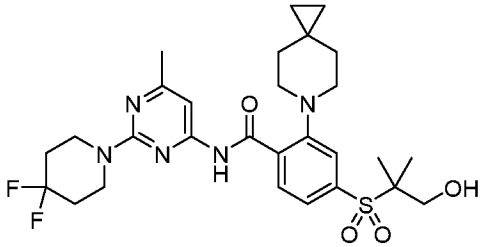
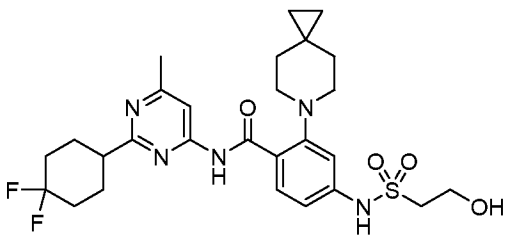
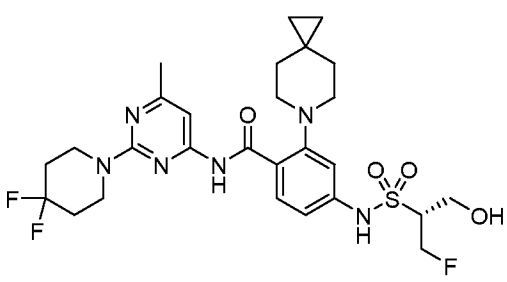
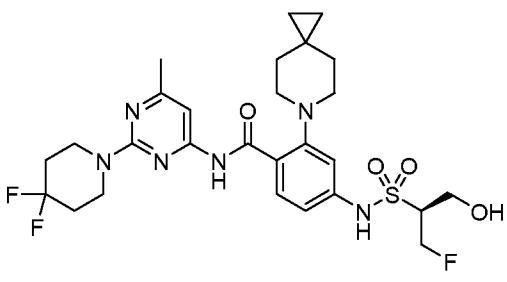
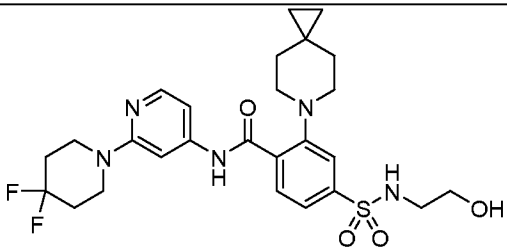
где R⁹ представляет собой H.

31. Соединение по любому из пп. 1-10, 14, 16, 21-22, 24-26 или пп. 28-30, выбранное из группы, состоящей из:

№ прим.	Химическая структура	Название
1		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(метилсульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
1-7		<i>N</i> -(2-((1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
2		<i>N</i> -(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
2-4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(3-метилоксетан-3-ил)сульфамоил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
2-8		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

3		(<i>R</i>)-4-((2-Гидроксиэтил)сульфонамидо)- <i>N</i> -(6-метил-2-(2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
4		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
5-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
5-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
6-7		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-(этилсульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
7		<i>N</i> -(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

8-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
8-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-фтор-4-((2-гидрокси-1-метилэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
10-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
10-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксипропил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
12		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
13-1		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

13-2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
14		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
15		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторциклогексил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
16-1		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
16-2		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((2-фтор-1-(гидроксиметил)этил)сульфонамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
17		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-4-(<i>N</i> -(2-гидроксиэтил)сульфамидо)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

18-1		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>R</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид
18-2		2-(6-Азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-(<i>S</i> -циклопропилсульфонимидоил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-1-пиперидинил)-6-метил-4-пиримидинил)бензамид
20		(<i>N</i> ¹ -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)терефталамид
21		4-(Азетидин-3-илсульфонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид
22		<i>N</i> -(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)сульфонил)-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)бензамид

; или его любая фармацевтически приемлемая соль.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

33. Способ лечения состояния, которое можно лечить с помощью ингибиторов KIF18a, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или композиции по п. 32.

34. Способ по п. 33, где указанное состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из (а) солидной опухоли или опухоли гематологического происхождения, выбранной из рака, представляющего собой рак мочевого пузыря,

эндометрия, плоскоклеточный рак легкого, рак молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, желчного пузыря, головного мозга, головы и шеи, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, (b) гематопозитической опухоли лимфатической линии дифференцировки, выбранной из лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, (c) гематопозитической опухоли миелоидной линии дифференцировки, выбранной из острого и хронического типов миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза, (d) опухоли мезенхимального происхождения, выбранной из фибросаркомы и рабдомиосаркомы, (e) опухоли центральной и периферической нервной системы, выбранной из астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы, или (f) меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши.

35. Способ уменьшения размера солидной опухоли у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 32.

36. Способ лечения расстройства клеточной пролиферации у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п. 32.

37. Способ ингибирования KIF18A в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой солью или композицией по п. 32.

38. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32 при получении лекарственного препарата для лечения состояния, которое можно лечить с помощью ингибиторов KIF18a.

39. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по п. 38, где состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из (a) солидной опухоли или опухоли гематологического происхождения, выбранной из рака, представляющего собой рак мочевого пузыря, эндометрия, плоскоклеточный рак легкого, рак молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, желчного пузыря, головного мозга, головы и шеи, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, (b) гематопозитической опухоли лимфатической линии дифференцировки, выбранной из лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта,

(с) гематопозитической опухоли миелоидной линии дифференцировки, выбранной из острого и хронического типов миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза, (d) опухоли мезенхимального происхождения, выбранной из фибросаркомы и рабдомиосаркомы, (е) опухоли центральной и периферической нервной системы, выбранной из астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы, или (f) меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, фолликулярного рака щитовидной железы или саркомы Капоши.

40. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32 при получении лекарственного препарата для уменьшения размера солидной опухоли у субъекта.

41. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32 при получении лекарственного препарата для лечения расстройства клеточной пролиферации у субъекта.

42. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32 при получении лекарственного препарата для ингибирования KIF18A в клетке.

По доверенности